

11204 EJR



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

EFECTO DE LA ADMINISTRACION TEMPRANA DE PROGESTERONA SOBRE LA TASA DE CAPTURA OVULAR, FERTILIZACION Y DE EMBARAZO EN PROGRAMAS DE FERTILIZACION IN VITRO

DR. JESUS PEREZ SEGURA
SUBDIRECCION DEL ENSEÑANZA Y EDUCACION PROFESIONAL

DR. ALBERTO ALVARADO DOMAN
PROFESOR TITULAR

TRABAJO DE TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA

PRESENTADO POR:

SEBASTIAN CARRANZA LIRA

ASESOR: DR. ALBERTO KABLY AMBE

CLINICA DE REPRODUCCION ASISTIDA

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

MEXICO D. F.

1993

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 está 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.

INDICE

| | |
|--------------------------|----|
| ABREVIATURAS | 1 |
| INTRODUCCION | 2 |
| OBJETIVO | 5 |
| HIPOTESIS | 6 |
| MATERIAL Y METODOS | 7 |
| RESULTADOS | 11 |
| DISCUSION | 14 |
| TABLAS Y GRAFICAS | 17 |
| BIBLIOGRAFIA | 27 |

ABREVIATURAS

| | |
|---------------|--|
| NET | Noretisterona |
| FIV-TE | Fertilización in vitro y transferencia de embriones |
| LH | Hormona Luteinizante |
| FSH | Hormona Foliculoestimulante |
| TSH | Hormona Estimulante del Tiroides |
| E2 | Estradiol |
| hCG | Gonadotropina coriónica humana |
| P4 | Progesterona |
| RIA | Radioinmunoensayo |
| U.S. | Ultrasonido |
| U.I. | Unidades Internacionales |
| mm-Hg | milímetros de mercurio |
| HTF | Human Tubal Fluid. Fluido Tubario Humano |

INTRODUCCION

El endometrio es el sitio donde comunmente se lleva a cabo la nidación del embrión pero no es exclusivo para este fin, ya que el trofoblasto tiene la capacidad de penetrar cualquier tejido. Cuando la implantación se lleva a cabo en la cavidad uterina, es cuando tiene mayores posibilidades de llegar a término, aunque se han reportado casos de embarazos abdominales con fetos viables.

La nidación tiene diversas fases dentro de las que se encuentran la adhesión del cigoto, la penetración del epitelio y la decidualización del endometrio (1). El acondicionamiento endometrial para la nidación se encuentra modulado por diversas sustancias entre las más conocidas están estrógenos y progesterona produciendo cambios a nivel de epitelio y estroma así como, incremento en la secreción glandular de glucógeno. Existen péptidos tales como la proteína endometrial asociada a progesterona (2), proteína plasmática asociada a embarazo y uteroglobina (3-4); otras sustancias como las prostaglandinas e histamina también han sido propuestas como posibles mediadores en la implantación. Existen diversas señales propias del embrión que regulan la receptividad del endometrio para la nidación como estímulo físico, bióxido de carbono, esteroides,

histamina, prostaglandinas y proteínas tales como la trofoblastina y el factor temprano de embarazo (5). Todas estas sustancias de las que se conoce su existencia y su probable regulación por otras, no ha sido posible modificar su presencia para mejorar las tasas de embarazo en los programas de reproducción asistida.

Se han recuperado embriones de la cavidad uterina aproximadamente 4 a 7 días después del pico preovulatorio de LH, esto en ciclos no estimulados (6,7) momento en el cual el endometrio se encuentra en fase secretora franca y junto con ello un medio óptimo para la nidación (8,9). Como ya ha sido mencionado la acción de la progesterona es necesaria para lograr un endometrio con estas características. En ciclos no estimulados la progesterona inicia su producción horas antes de la ovulación. En ciclos estimulados se han encontrado distintos grados de desfase endometrial por lo que el tipo de estimulación ovárica es de vital importancia para el grado de desarrollo endometrial (10-12). Existen estudios en los que se ha administrado progesterona antes de la administración exógena de hCG, los cuales reportan tasas de embarazo mayores (13), además la administración temprana de progesterona incrementaría la relación P4/E2 la cual se ha

asociado con una tasa de embarazo mayor (14).

OBJETIVO

En vista de que de las sustancias antes mencionadas solo la progesterona es clínicamente manejable y parece ser la reguladora funcional básica de los cambios endometriales adecuados para la implantación, se decidió investigar el efecto de su administración temprana en ciclos de FIV-TE para evaluar, en función de tasas de embarazo, (junto con tasas de captura ovular y fertilización) su utilidad, en el supuesto teórico que su administración favorecería una implantación dado el desfase endometrial ocasionado.

HIPOTESIS

Hipótesis nula: la administración temprana de progesterona no tendrá algún efecto sobre las tasas de captura ovular, fertilización y embarazo.

Hipótesis alterna: la administración temprana de progesterona incrementará las tasas de captura ovular, fertilización y embarazo.

MATERIAL Y METODOS

Se evaluaron mujeres con esterilidad primaria o secundaria por factor tubo-peritoneal alterado no susceptible de corrección por métodos quirúrgicos, por lo que a todas ellas se les realizó un procedimiento de fertilización in vitro. La edad de las pacientes fluctuó entre 18 y 39 años. Los exámenes de laboratorio tanto básicos como endócrinos se encontraban dentro de límites normales.

Todas ellas recibieron NET 10 mg al día para sincronizar la fecha de menstruación.

Quedaron divididas en dos grupos en forma aleatoria.

GRUPO I: Estimulación ovárica con FSH y menotropinas y suplementación con progesterona desde el día de la captura ovular. (Grupo control)

GRUPO II: Igual que el grupo I, solo que, la suplementación con progesterona fué desde 48 horas antes de la administración de hCG. (Grupo en estudio).

A todas ellas se les realizaron determinaciones en suero de LH, FSH, E2 en día 3 del ciclo y posteriormente E2 del día 8 del ciclo hasta el día de la captura ovular momento en que también se determinó la concentración en suero

de P4. Se realizó a partir del día 8 del ciclo U.S. transvaginal para seguimiento folicular. Dos semanas posteriores a la transferencia embrionaria se determinó la concentración en suero de sub unidad Beta de hCG. Todas las mediciones hormonales fueron por RIA con "Kits" (Amersham) para fase líquida excepto para E2 cuyo ensayo fué en fase sólida. La sensibilidad para LH fué de 0.75 mUI/mL con una reacción cruzada (especificidad) con FSH = 0.7 %, TSH = 3.8% y hCG = 22.9%. La sensibilidad para FSH fué de 0.54 mUI/mL con una reacción cruzada con TSH < 0.09%, LH 0.08% y hCG < 0.006%. La sensibilidad para E2 fué de 8 pg/mL con una reacción cruzada con 17 alfa estradiol de 0.017 %, estrona 1.1% y estriol de 0.012% La sensibilidad para P4 fué de 0.8 ng/mL con una reacción cruzada con 17 alfa hidroxiprogesterona de 0.05%, pregnenolona 0.19 % y estrona 0.01%. La sensibilidad para sub unidad Beta de hCG fué de 0.65 mUI/mL con una reacción cruzada con LH 1.58 %, FSH 0.71 % y TSH 0.44 %.. El coeficiente de variación intra e interensayo fué menor del 10 % para todos los ensayos.

Todas las pacientes recibieron 150 UI diarias de FSH pura (Fertinorm, Serono) del día 3 al 5 del ciclo y 150 UI de menotropinas (Pergonal, Serono) del día 3 al 8 del ciclo, momento en el cual se modificó la dosis de acuerdo a respuesta en

términos de desarrollo folicular medido con U.S. transvaginal (Phillips modelo SDR 1550 XP). De acuerdo al desarrollo folicular y número de folículos presentes se administraron 10,000 UI de hCG (Profasi, Serono) intramuscular, 36 horas más tarde se realizó la captura ovular por laparoscopia con dos punciones accesorias (Storz modelo 26075 A Hopkins). En el caso del protocolo I se administraron 100 mg de progesterona (Prolidon, Carnot) intramuscular cada 3er día desde el día de la captura ovular, mientras que en las pacientes del protocolo II se administró la misma dosis y con el mismo intervalo de tiempo pero desde 48 horas antes de la administración de hCG. Esta dosis se mantuvo hasta el momento de la prueba de embarazo y en caso de ser positiva se continuó hasta la semana 12 de gestación.

Los ovocitos fueron aspirados con una presión menor a 120 mm-Hg, colectados en una cámara con medio HTF para ser transferidos al laboratorio de gametos y separados para ser inseminados posteriormente y una vez fertilizados y segmentados ser transferidos al útero con una cánula de transferencia tipo Friedman largo. En caso de transferencia embrionaria las pacientes fueron mantenidas en reposo absoluto 24 horas y egresadas después de este tiempo y citadas dos

semanas después a determinación de sub unidad Beta de hCG en suero.

Los resultados fueron analizados por medio de la prueba "t" con la ayuda del programa para análisis estadístico SPSS/PC +.

RESULTADOS

Fueron estudiadas 39 pacientes divididas en dos grupos en forma aleatoria, 16 en el grupo I y 23 en el grupo II (Gráfica 1). En ambos grupos hubieron pacientes con esterilidad primaria y secundaria no existiendo diferencia en cuanto a la frecuencia de uno u otro tipo de esterilidad en cada grupo. La edad fluctuó entre 26 y 39 años con una media de 33.87 ± 2.85 años para el grupo I y 32.53 ± 4.41 años para el grupo II. El índice de masa corporal en el grupo I fué de 25.12 ± 2.24 y en el grupo II 24.1 ± 3.94 . El peso promedio en el grupo I fué de 58.57 ± 6.7 kg y en el grupo II 58.45 ± 11.11 kg. La talla promedio en el grupo I fué de 153.2 ± 4.14 cm y en el grupo II 156.32 ± 5.507 cm (tabla I). El número de ampulas de menotropinas (Pergonal) utilizadas en el grupo I fué de 18.93 ± 3.1 y en el grupo II de 17.30 ± 2.6 (grafica 2). En los parámetros anteriormente señalados no hubo diferencias estadísticamente significativas. El promedio de las concentraciones en suero de LH en día 3 de ciclo fueron de 3.69 ± 1.39 mUI/mL para el grupo I y de 5.73 ± 2.96 mUI/mL para el grupo II con un $p < 0.007$, la concentración promedio de FSH en día 3 de ciclo fué para el grupo I de 8.93 ± 2.86 mUI/mL y en el grupo II de 11.98 ± 3.21 con una $p < 0.004$ (Gráfica 3). La concentración

promedio de E2 en el día 3 del ciclo fué de 24.53 +/- 14.58 pg/mL para el grupo I y de 25.56 +/- 17.44 pg/mL para el grupo II. El E2 promedio en día 8 de ciclo fué de 439.67 +/- 269.6 pg/mL para el grupo I y de 528.5 +/- 313.02 pg/mL para el grupo II. El E2 en día 9 del ciclo fué de 804.19 +/- 562.4 pg/mL en el grupo I y de 778.48 +/- 501.8 pg/mL para el grupo II. El E2 promedio en día 10 fué de 1163.75 +/- 865.5 pg/mL en el grupo I y de 1114.6 +/- 763.9 pg/mL en el grupo II. El E2 en el día 11 del ciclo fué en el grupo I de 1757.5 +/- 1163.8 pg/mL y en el grupo II 1416 +/- 989 pg/mL. El E2 en día 12 fué de 1392 +/- 1287.7 pg/mL en el grupo I y de 1470.6 +/- 879.6 pg/mL para el grupo II. En ninguno de los días hubo diferencias estadísticamente significativas (Gráfica 4). La concentración promedio en suero de progesterona el día de la captura fué de 6.64 +/- 4.14 ng/mL para el grupo I y de 23.7 +/- 9.4 ng/mL para el grupo II con una $p < 0.001$. La relación P4/E2 en el grupo I fué de 11.4 +/- 4.83 y en el grupo II 24.1 +/- 4.5 (promedio +/- e.s.) (Gráfica 5). El número de folículos mayores de 15 mm vistos con U.S. fué en promedio de 5.73 +/- 2.37 en el grupo I y de 4.26 +/- 2.47 para el grupo II. El promedio de ovocitos capturados en el grupo I fué de 4.06 +/- 2.9 y en

el grupo II de 3.52 +/- 2.5 no existiendo diferencias significativas entre ambos, el promedio de ovocitos maduros en el grupo I fué de 3.7 +/- 2.8 y en el grupo II de 2.56 +/- 1.8. El promedio de ovocitos atrésicos en el grupo I fué de 0.1250 +/- 0.342 y en el grupo II de 0.5217 +/- 0.846 con una diferencia con tendencia a ser significativa (Gráfica 6). El promedio de ovocitos fertilizados en el grupo I fué de 3.1 +/- 2.6 y en el grupo II de 1.1 +/- 1.1 con una $p < 0.01$ (Gráfica 7). La tasa de fertilización en el grupo I fué en promedio de 73.3 +/- 33.91 y en el grupo II de 41.13 +/- 39.53 con una $p < 0.01$ (Gráfica 8). El promedio de tasa de transferencia fué de 2.75 +/- 2.02 para el grupo I y de 1.04 +/- 1.1 para el grupo II con una $p < 0.006$ (Gráfica 9). En el grupo I hubo dos embarazos uno químico y el otro actualmente cuenta con 10 semanas y en el grupo II hubo un embarazo químico.

DISCUSION

Desde el inicio de las técnicas de reproducción asistida, y particularmente de la fertilización in vitro y transferencia de embriones, han habido modificaciones en todos los pasos, tendiendo por supuesto al incremento en las tasas de embarazo, pero tomando como objetivos intermedios la facilidad en la estimulación ovárica, sencillez en el seguimiento folicular y captura ovular e incremento en el número y calidad de ovocitos recuperados (16,17).

La mayor parte de los pasos previos a la transferencia embrionaria han cumplido con los objetivos antes señalados, y el ejemplo más demostrativo puede ser el hecho de que la captura ovular por ultrasonido ha reducido costos y riesgos sin desmerecer la calidad. Sin embargo es bien sabido que aunque todo el proceso haya evolucionado de manera satisfactoria y a pesar de transferir un número adecuado de pre-embryones de buena calidad, la tasa de embarazos no es ni con mucho superior al 15 % en estadísticas globales (18). Dicho de otra forma se puede interpretar que el índice de implantación y seguimiento de embarazos es rebasado por mucho por los parámetros que pueden predecirlos; de tal suerte que la transferencia embrionaria adecuada, desde todos

los puntos de vista, solo encuentra éxito en el 15 a 20 % de los casos (18). El motivo de lo anterior es desconocido, sin embargo, se ha teorizado acerca del desfase existente entre la madurez endometrial y el grado de desarrollo de los pre - embriones al ser transferidos de modo que la receptividad endometrial pueda estar alterada en función de un endometrio "precoz" en relación a la madurez del pre - embrión.

Tomando como hipótesis lo anterior se ha intentado el desarrollo temprano de un endometrio apto para la implantación administrando progesterona previo a la aplicación de hCG. En un reporte reciente (13), se aplicó progesterona 12 horas antes de la hCG obteniéndose un incremento en las tasas de embarazo en ciclos de fertilización in vitro.

Lo anterior sirvió de base para el proyecto de la presente comunicación en donde, sin modificar las variables previas (método de estimulación ovárica, técnica de captura ovular, etc.), se administró a un grupo de pacientes que entraron al ciclo de FIV-TE 100 mg de progesterona intramuscular desde 48 horas antes de la aplicación de hCG.

Aunque los resultados en relación a tasas de embarazo no son valorables por el reducido número de los mismos, si es conveniente establecer que,

aparentemente, la administración temprana de progesterona se asoció a un número mayor de ovocitos atrésicos, lo que pudiera explicarse por el hecho de que el exceso de esta hormona antes de alcanzar la madurez folicular (bioquímica) conlleva la síntesis exagerada de andrógenos y por ello a la atresia prematura consecuente. Por otro lado la tasa de fertilización y por ende de transferencias, fué mayor en el grupo control (I) y la causa de lo anterior se explicaría, cuando menos en forma teórica, por una luteinización folicular prematura y un óvulo con menores posibilidades para la fertilización.

Lo antes expuesto podría servir como punto para establecer, a manera de una conclusión preliminar, que la administración temprana de progesterona puede tener influencia negativa sobre la madurez ovular y un efecto deletereo en su vitalidad, lo que se traduce en una calidad morfológica inferior y en una disminución en la fertilización y embarazo. Además se requiere demostrar por medio de biopsias endometriales el verdadero efecto que la progesterona exógena pueda tener sobre la madurez endometrial.

DISTRIBUCION DE PACIENTES POR GRUPO

17

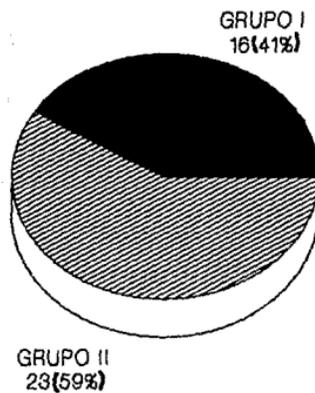
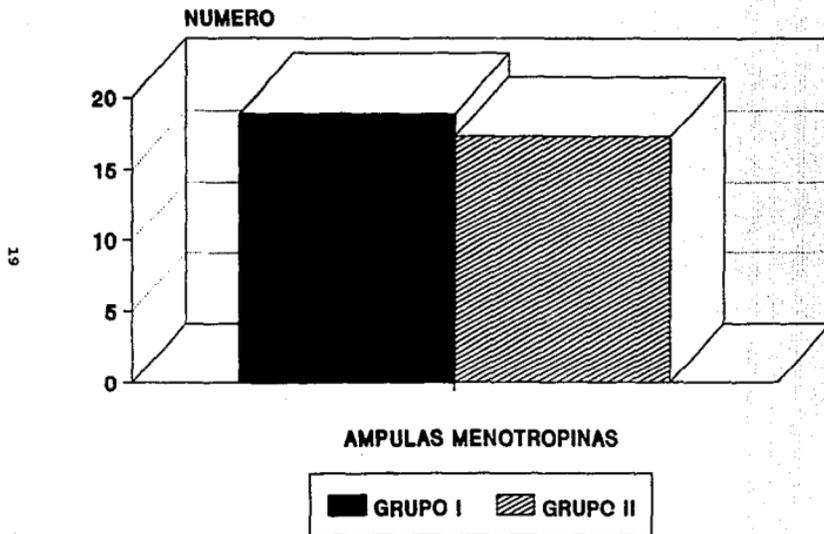


FIGURA 1

TABLA I

| | RANGO | PROMEDIO +/-D.E. | SIGNIFICANCIA ESTADISTICA |
|---------------|--------------|-------------------------|----------------------------------|
| EDAD | 28 - 38 | 33.87 +/- 2.85 | N.S. |
| | 26 - 39 | 32.5 +/- 4.4 | |
| I.M.C. | 18.9 - 27.54 | 25.12 +/- 2.24 | N.S. |
| | 18.07 - 35.9 | 24.1 +/- 3.94 | |
| TALLA | 1.48 - 1.62 | 153.2 +/- 4.14 | N.S. |
| | 1.5 - 1.64 | 156.3 +/- 5.5 | N.S. |

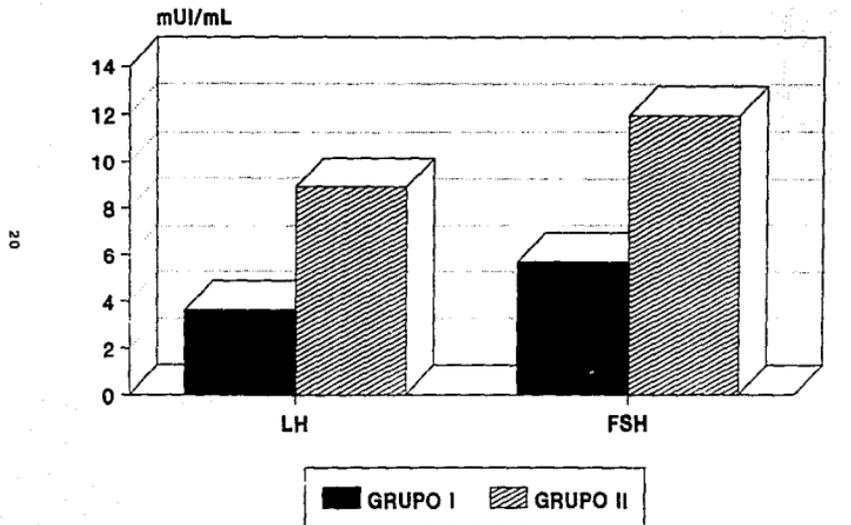
NUMERO AMPULAS DE MENOTROPINAS POR GRUPO



p = N.S.

FIGURA 2

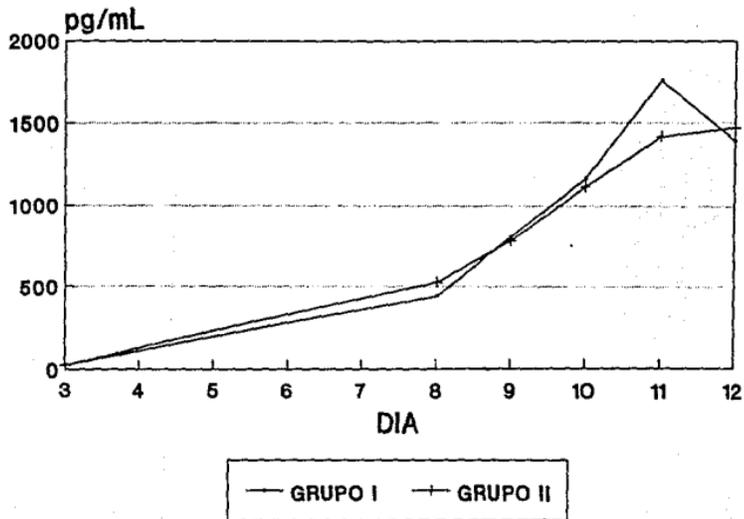
CONCENTRACIONES DE LH Y FSH POR GRUPO



LH $p < 0.007$ FSH $p < 0.004$

FIGURA 3

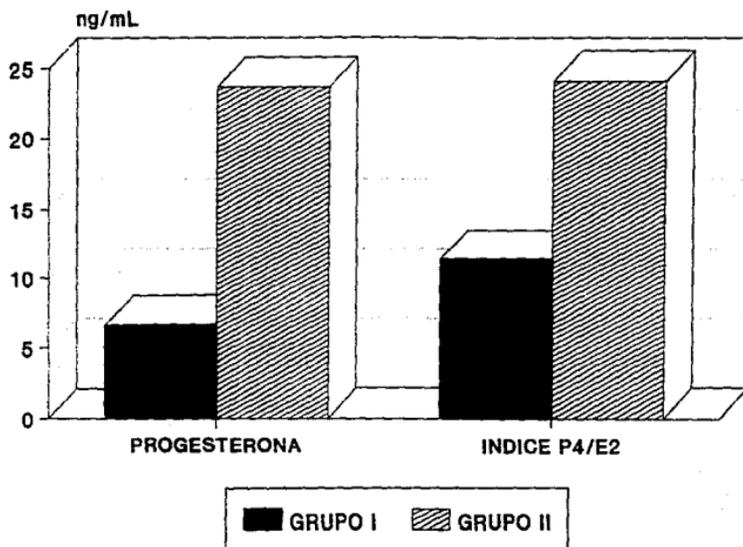
CONCENTRACIONES DE ESTRADIOL POR GRUPO



p = N.S.

FIGURA 4

CONCENTRACIONES DE PROGESTERONA E INDICE PROGESTERONA ESTRADIOL POR GRUPO



P4 p < 0.001 P4/E2 p = N.S.

FIGURA 5

RELACION DE OVOCITOS POR ULTRASONIDO CON OVOCITOS CAPTURADOS Y GRADO DE MADUREZ

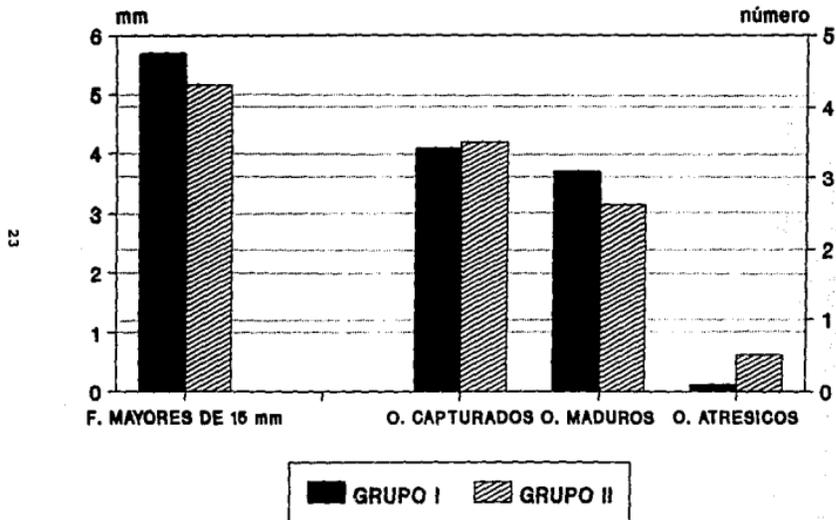
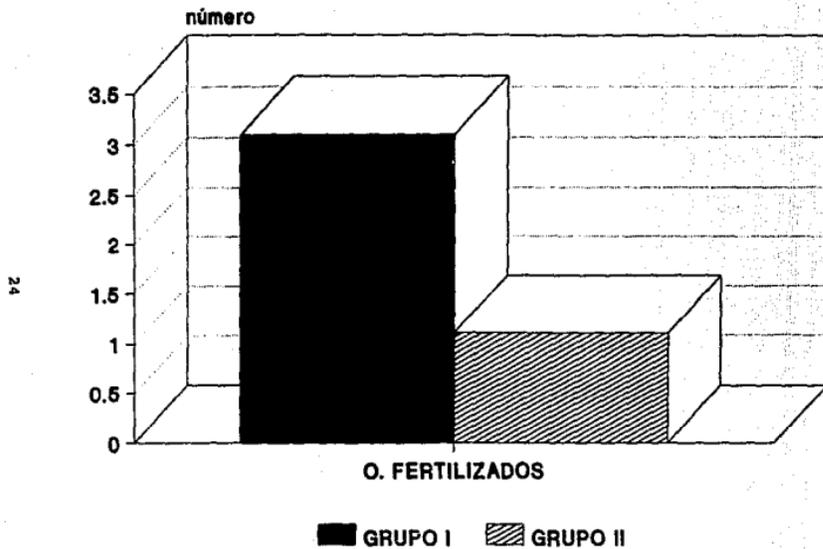


FIGURA 6

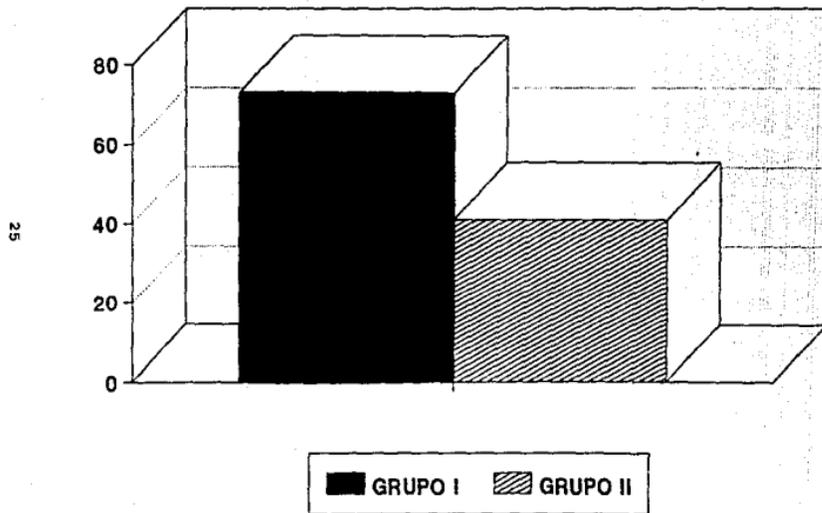
OVOCITOS FERTILIZADOS



O.F. $p < 0.01$

FIGURA 7

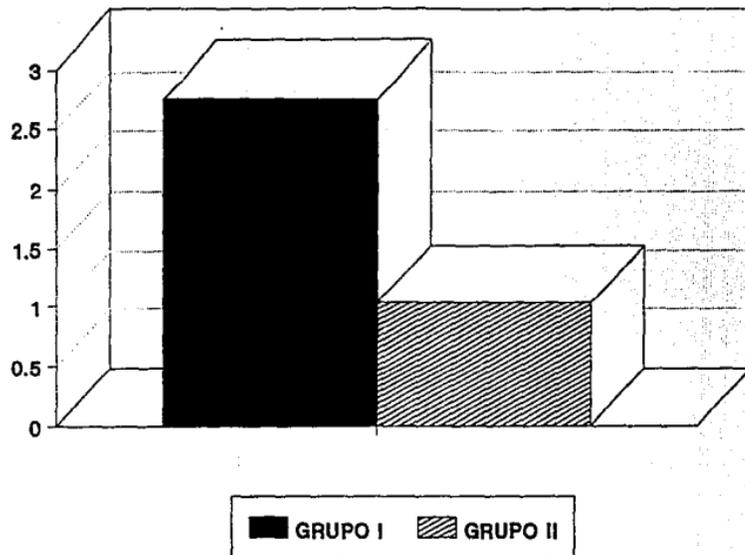
TASA DE FERTILIZACION POR GRUPO



$p < 0.01$

FIGURA 8

TASA DE TRANSFERENCIA POR GRUPO



$p < 0.006$

FIGURA 9

BIBLIOGRAFIA

- 1) Weitlauf H.M.: The Physiology of Reproduction, 1a, ed., New York, U.S.A., Editorial Raven Press, 1988: Vol. 1:231.
- 2) Bell SC. Secretory endometrial and decidual proteins: Studies and clinical significance of a maternally derived group of pregnancy - associated serum proteins. Human Reprod. 1:129, 1986.
- 3) Joshi SG. A progestagen-associated protein of the human endometrium: Basic studies and potential clinical applications. J Steroid Biochem. 19:751, 1983.
- 4) Heffner LJ, Iddenden DA, Lyttle CR. Electrophoretic analyses of secreted endometrial proteins: Identification and characterization of luteal phase prolactin. J Clin Endocrinol Metab 62:1288, 1986.
- 5) Smart YC, Roberts TK, Clancy RL, Cripps AW. Early pregnancy factor: Its role in mammalian reproduction research review. Fertil Steril 35:397, 1981.

6) Croxatto HB, Diaz S, Fuentalba B, Croxatto HD, Carrillo D, Fabres C. Studies of the duration of egg transport in human oviduct I. The time interval between ovulation and egg recovery from the uterus in normal women. Fertil Steril 23:447,1972.

7) Croxatto HB, Ortiz ME, Diaz S, Mess R, Balmaceda JP, Croxatto HD. Studies of the duration of egg transport in human oviduct. Am J Obstet Gynecol. 132:629,1978.

8) Diaz S, Ortiz ME, Croxatto HB. Studies of duration of egg transport in the human oviduct III. The time between luteinizing hormone peak and recovery of ova by transcervical flushing of the uterus in normal women. Am J Obstet Gynecol. 137:1161,1980.

9) Frydman R, Testart J, Giacomini P, Imbert MC, Martin E, Nahoul K. Hormonal and histological study of luteal phase in women following aspiration of the preovulatory follicle. Fertil Steril 38:312,1982.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

10) Graf MJ, Reymark JV, Battle-Mutter P, Laufer N. Histological evolution of the luteal phase in women following follicle aspiration for oocyte. Fertil Steril 49:616,1988.

11) Sterzik K, Dallenbach C, Schneider V, Sassa V, Dallenbach, Hellweg G. In vitro fertilization: The degree of endometrial insufficiency varies with the type of ovarian stimulation. Fertil Steril 50:457,1988.

12) Garcia JE, Acosta AA, Hsiu JG, Jones HW, Jr. Advanced endometrial maturation after ovulation induction with human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin for in vitro fertilization. Fertil Steril 41:31,1984.

13) Ben-Num I, Chetler Y, Jaffe R, Siegal A, Kaneti H, Feigin M. Effect of preovulatory progesterone administration on endometrial maturation and implantation rate after in vitro fertilization and embryo transfer. Fertil Steril 53:276,1990.

14) Gidley-Baird AA, O'Neill C, Sinosich MJ, Porter RN, Pike IL, Saunders DM. Failure of implantation in human in vitro fertilization and

embryo transfer patients: the effects of altered progesterone/estrogen ratios in human and mice. Fertil Steril 45:69, 1986.

15) Catt KJ. Dufau ML. Reproductive Endocrinology, 3a, ed., Philadelphia., U.S.A., Editorial Saunders, 1991:105.

16) Jones HW Jr. et al. The importance of the follicular phase to success and failure in in vitro fertilization. Fertil Steril 40:317, 1983.

17) Jones HW Jr. et al. Three years of in vitro fertilization at Norfolk. Fertil Steril 42:826, 1984.

18) Wood C, Mc Master R, Rennie G, Trounson A, Leeton J. Factors influencing pregnancy rates following in vitro fertilization and embryo transfer. Fertil Steril 43:245, 1985.