

11217
V. E. 1993



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado

**ANALISIS DE LA MEDICION UNICA DE
PROGESTERONA COMO INDICE
DE OVULACION**

TRABAJO DE TESIS

Para obtener el grado de especialista en:
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

Presentado por:

Fernando Manuel González Morales

Carlos F. Morán U.

Tutor: M. en C. Carlos Morán

Asesora: QFB. Susana Murrieta

Sección de Ginecología Endocrina y Sección de Biología de la Reproducción, Hospital de Gineco-Obstetricia "Luis Castelazo Ayala", Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D. F.

**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.

I N D I C E

	Pág.
Resumen	
Introducción	1
Objetivos	7
Material y Métodos	8
Resultados	10
Discusión	11
Referencias	13

RESUMEN

La determinación única de progesterona en suero como prueba definitiva de ovulación es discutible y los valores hormonales mínimos propuestos como tal varían ampliamente en diferentes estudios. En este trabajo se analizan los valores de progesterona en la fase lútea en cinco tipos de ciclo menstrual; el grupo I corresponde a pacientes con esterilidad -- inexplicable, el grupo II formado por ciclos de concepción de pacientes embarazadas en forma espontánea, el grupo III compuesto por ciclos de concepción de pacientes embarazadas bajo estímulo con citrato de clomifeno, y los grupos IV y V correspondientes a pacientes con obstrucción tubaria bilateral y evidencia de ovulación por ultrasonido, en ciclos espontáneos y estimulados con citrato de clomifeno, respectivamente. Se encontró que la concentración de progesterona en el grupo con esterilidad inexplicable fue significativamente menor que en el resto de los grupos. Además, se observó que las pacientes estimuladas con citrato de clomifeno presentaban concentraciones de progesterona significativamente mayores que aquellas con ciclos espontáneos. Los resultados de este trabajo indican que algunas pacientes con diagnóstico de esterilidad -- inexplicable pueden cursar con alteraciones en el proceso de secreción de progesterona por el cuerpo lúteo, las cuales pasan generalmente inadvertidas.

INTRODUCCION

Antecedentes históricos

La progesterona recibió su nombre teniendo en cuenta el concepto de que era indispensable para el mantenimiento de la gestación. La historia de la progesterona comienza en 1929, cuando Corner y Allen (1) -- prepararon extractos de cuerpo lúteo de cerdo empleando *skatid* caliente, con el objeto de producir un material que indujera transformación en el endometrio de una conceja sin ovarios. Cinco años después de esta publicación, otros grupos informaron la preparación del mismo material -- en forma cristalina (2 - 4). A los pocos meses, Butenandt (5), encontró la estructura del material cristalino que había preparado. Se encontró que la progesterona estaba formada por carbono, hidrógeno y oxígeno, y que la molécula contenía 21 átomos de carbono con dos grupos -- cetónicos.

Bioquímica de la progesterona

La progesterona (P4) es una hormona esteroide con peso molecular -- de 314.5. Su fórmula química se indica en la Figura 1.

La P4 es sintetizada en el ovario a partir del acetato, el colesterol y -- la pregnenolona. Grandes cantidades también son sintetizadas y libera -- das por la placenta durante el embarazo.

La P4 es metabolizada en el hígado, donde es rápidamente transforma -- da en un gran número de metabolitos.

Fisiología de la progesterona

La P4 es secretada por las células de la granulosa y la teca del cuerpo lúteo por influencia de la hormona luteinizante (LH).

Su concentración en suero aumenta rápidamente después de la ovulación y disminuye abruptamente con la desaparición del cuerpo lúteo. Durante la fase lútea se produce entre 20 y 30 mgrs de P4 por día (6). La P4 se encuentra presente durante todo el ciclo menstrual, pero su concentración plasmática permanece baja hasta después de la ovulación.

Un metabolito de la P4 es la 20-alfa-dihidroprogesterona, la cual es importante en algunas especies, pero su potencia es más baja y sus concentraciones plasmáticas son una quinta parte de la P4. La P4 y la dihidroprogesterona se metabolizan a pregnandiol, el cual se conjuga en el hígado con ácido glucurónico, para formar monoglucosiduronidato con una excreción diaria de 3 - 6 mgrs en la fase lútea (6).

La supervivencia del cuerpo lúteo se prolonga durante el embarazo por la aparición de la gonadotropina coriónica (HCG) (7). Este estímulo aparece aproximadamente 9 a 13 días después de la ovulación, en el momento oportuno para el soporte lúteo. La HCG sirve para mantener la esteroidogénesis del cuerpo lúteo hasta aproximadamente la novena o décima semana de la gestación, cuando está bien establecida la esteroidogénesis placentaria (6).

La función de la P4 se relaciona con la preparación del útero para el embarazo y de las mamas para la lactancia.

La función en el útero es producir los cambios secretorios en el endometrio, preparándolo para la implantación del huevo fecundado. Además de este efecto sobre el endometrio, la P4 disminuye la frecuencia de las contracciones uterinas, con lo cual ayuda a evitar la expulsión del huevo implantado.

En la trompa de falopio, la P4 estimula los cambios secretorios en la mucosa que la reviste y estas secreciones son importantes para la nutrición del huevo que está empezando a dividirse.

En las mamas la P4 estimula el desarrollo final de los lobulillos y alveolos, haciendo que las células alveolares proliferen, aumenten de volumen y adopten su carácter secretor.

La P4 también ejerce un ligero efecto catabólico sobre las proteínas, similar al que ejercen los glucocorticoides.

Pruebas de ovulación

Se utilizan varios métodos para determinar indirectamente si se produce la ovulación.

Una prueba clínica muy importante es la curva de temperatura basal durante el ciclo. Durante la segunda mitad del ciclo se eleva la temperatura corporal en medio grado centígrado, aproximadamente, y este aumento se produce bruscamente al tiempo de la ovulación.

La determinación de P₄ por radioinmunoanálisis (RIA) es otro método indirecto de investigar si existió ovulación, ya que esta es una medición de la hormona circulante, lo cual no es una prueba de la expulsión del oocito por folículo. Otra de las pruebas consiste en la determinación de pregnandiol en la orina, el producto final del metabolismo de la P₄.

El seguimiento folicular por ultraecsonografía es otro método para verificar ovulación, el cual consiste en vigilar el crecimiento del folículo desde aproximadamente el día 8 del ciclo (8). Otro estudio es la biopsia de endometrio que se practica 3 ó 4 días antes de la menstruación y la histología se interpreta por los criterios expuestos por Noyes, Herting y Rock (9). La visualización directa de estigmas de ovulación durante la laparoscopia en ocasiones implica dificultades técnicas en aquellas pacientes con adherencias pélvicas o endometriosis.

La fase lútea deficiente indica la producción inadecuada de P₄ por parte del cuerpo lúteo (10 - 11). El diagnóstico se puede establecer por el aspecto histológico del endometrio, el cual muestra un adelanto o atraso de más de dos días con respecto al día del ciclo determinado por el comienzo de la siguiente menstruación.

El síndrome del folículo luteinizado no roto ha sido planteado como una alteración ovulatoria (12 - 13). Los niveles como la curva de temperatura basal, la P₄ plasmática y la biopsia de endometrio han fallado para diferenciar este síndrome de un ciclo ovulatorio normal. El examen con ultrasonido puede ser de ayuda diagnóstica, aunque su seguridad no ha sido totalmente establecida.

Esterilidad inexplicable

La esterilidad de causa inexplicable se establece cuando la pareja es exhaustivamente estudiada y no se detecta ningún factor causante de la esterilidad - (14-15)

Las teorías existentes son:

- a) Focos endometriósicos mínimos
- b) Síndrome de folículo luteinizado no roto
- c) Problema autoinmune

Como una regla de orden práctico se puede aceptar que existe esterilidad -- inexplicable en las parejas que reúnen las condiciones siguientes:

- a) Ciclos aparentemente ovulatorios
- b) Demostración de permeabilidad tubaria por histerosalpingografía y laparoscopia
- c) Análisis de semen normal en la pareja
- d) Prueba de penetración espermática normal

En 10 - 20% de las parejas no se llega a conocer la causa de su esterilidad.

La medición de progesterona

El valor de una sola medición de P₄ en suero es cuestionable para el diagnóstico de ovulación (16-18). En la consulta, tradicionalmente se acepta un valor de P₄ mayor de 3.5 ng/ml como una prueba positiva de ovulación. Los niveles inferiores críticos publicados por diversos autores sobre la base de una o más determinaciones varían ampliamente de 3 a 10 ng/ml (16-20); esta variabilidad es debida en parte a la población "normal" tomada como control y a las variantes en la metodología para la cuantificación de la P₄. Generalmente en la práctica clínica y algunos estudios de investigación la evidencia de ovulación es directa. Esto resulta más complicado porque también puede ocurrir luteinización de un folículo no roto ó la ovulación puede ser seguida por una luteinización inadecuada, y aquí es improbable que ocurra la fertilización.

OBJETIVOS

1. Analizar los resultados de P4 en ciclos en que se haya conseguido -- embarazo, ciclos de pacientes con obstrucción tubaria bilateral con -- seguimiento folicular por ultrasonografía y ciclos de pacientes con esterilidad inexplicable.
2. Observar los valores de P4 entre ciclos espontáneos y estimulados con citrato de clomifeno.
3. Comparar los resultados de P4 entre los ciclos con desarrollo de un -- folículo o de varios folículos.

MATERIAL Y METODOS

El presente estudio se desarrolló en la Sección de Ginecología Endocrina y la Sección de Biología de la Reproducción del Hospital de Ginecología y Obstetricia Luis Castelazo Ayala del Instituto Mexicano del Seguro Social. La primera parte del estudio consistió en la evaluación de las pacientes -- estudiadas en la Sección de Ginecología Endocrina que lograron embarazo -- en el periodo comprendido entre 1984 y 1987, en quienes se obtuvo los valores de P4 en suero en el ciclo de la concepción, en un día 21 en los ciclos espontáneos y en un día 23 de los ciclos estimulados con citrato de clomifeno; por otra parte, se analizaron los valores de P4 en las pacientes con diagnóstico de esterilidad inexplicable, tomadas en un día 21 del ciclo. Las -- pacientes con esterilidad inexplicable no mostraron datos anormales en su historia clínica, estudio cervicovaginal, histerosalpingografía y laparoscopia, análisis de semen, pruebas de penetración espermática, determinaciones hormonales de prolactina, gonadotropinas hipofisarias y P4 en suero (P4 mayor de 3.5 ng/ml).

La segunda parte del estudio consistió en el análisis de pacientes ovuladoras normales con obstrucción tubaria bilateral, en quienes se realizó seguimiento folicular encaminado al programa de Fertilización In vitro. Las determinaciones de P4 se efectuaron, en las pacientes que se observó ovulación por ultrasonido, en un día 21 en los ciclos espontáneos y en un día -- 23 en los estimulados con clomifeno.

Se analizaron los valores de P₄ en suero de los siguientes grupos:

I. Pacientes con esterilidad inexplicable (n: 9)

II. Pacientes que se embarazaron en un ciclo espontáneo (n: 8)

III. Pacientes que se embarazaron en un ciclo estimulado con clomifeno ---
(n: 11)

IV. Pacientes ovuladoras normales con obstrucción tubárica bilateral y se --
guimiento folicular por ultrasonido en ciclo espontáneo (n: 5)

V. Pacientes ovuladoras normales con obstrucción tubárica bilateral y segui
miento folicular en ciclos estimulados con clomifeno (n: 5)

En el grupo III las dosis de clomifeno fueron de 50 a 100 mgr del día 5o. al 9o. del ciclo. En el grupo V se empleó uno de los esquemas de hiperestimulación con dosis progresivas de 50, 75, 100, 125 y 150 mgr del día 5o. al 9o. del ciclo. El seguimiento folicular por ultrasonografía se realizó los -- días 8, 10, 12, 14, 16 y 18 del ciclo.

Las determinaciones de P₄ se efectuaron por radioinmunoanálisis con el método de doble anticuerpo, usando estuches de International Cis los cuales -- tienen una sensibilidad de 0.5 ng/ml (21)

Los coeficientes de variación dentro y entre los análisis fueron menores de 7% y 10% respectivamente. Todas las determinaciones se hicieron por duplicado.

El análisis estadístico se realizó por la prueba de la U de Mann-Whitney para muestras independientes (22) .

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

RESULTADOS

Los valores de P4 en cada uno de los grupos se indica en la figura 2.

El valor promedio (\bar{X}) y la desviación estándar (DE) de los valores de P4 se indica en la tabla 1.

Los valores de P4 del grupo I fueron significativamente menores del resto de los grupos: con el grupo II $p < 0.01$, con el grupo III $p < 0.001$, con el grupo IV $p < 0.05$ y con el grupo V $p < 0.001$. Las diferencias en los valores de P4 de los grupos II, III, IV y V no fueron significativas, excepto al comparar el grupo IV y V con una $p < 0.009$. El resumen del análisis estadístico se indica en la tabla 2.

El número de folículos que alcanzó un diámetro mayor de 1.5 cm según el ultrasonido en los grupos IV y V se indica en la tabla 3.

El promedio de P4 en las pacientes con evidencia de ovulación en ciclo espontáneo (II y IV) se encontró en 12.7 ± 3.92 ($\bar{X} \pm DE$) mientras que en los ciclos estimulados con clomifeno (III y V) se halló en 17.87 ± 6.82 , con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.025$)

DISCUSION

Los grupos de pacientes con obstrucción tubaria bilateral se incluyeron como controles de las pacientes que consiguieron embarazo con el fin de descartar en estas, que no haya P4 inducida por la HCG, lo cual se pudo verificar, ya que no hubo diferencia significativa entre estos grupos.

La esterilidad inexplicable es básicamente un problema de diagnóstico y seguramente involucra a un grupo de causas de índole diversa (14, 15).

El presente estudio parece indicar que una de las causas de esterilidad inexplicable reside en alteraciones del funcionamiento del cuerpo lúteo, ya que los valores de P4 en el grupo de esterilidad inexplicable fueron significativamente menores que en el resto de los grupos. Este concepto se reafirma al descubrir que los valores promedio de P4 de los grupos I I y I I I, donde hubo embarazo, no difieren de los encontrados en los grupos IV y V, donde se tiene una causa definida de esterilidad como lo es la obstrucción tubaria bilateral y se demostró ovulación por ultrasonido.

Al comparar el grupo IV de pacientes que ovulan normalmente en un ciclo espontáneo, con el grupo V de pacientes que también ovulan normalmente pero estimuladas con clomifeno se encontró una diferencia estadísticamente --

significativa en los valores de P4 en suero, tal vez debido a un mayor número de folículos activos que contribuyen a la producción total de P4; asimismo, al comparar a las pacientes con evidencia de ovulación en ciclos no estimulados (grupos II y IV), con las pacientes estimuladas con clomifeno y evidencia de ovulación (grupos III y V), se encontró una diferencia estadísticamente significativa, lo cual concuerda con lo publicado con otros autores (16, 18).

Sin embargo, el grupo II de pacientes con embarazo en ciclo no estimulado, no mostró diferencias significativas en relación a los grupos III y V, tal vez debido al pequeño tamaño de la muestra.

En nuestro laboratorio los valores inferiores confiables de P4 en suero, que indican ovulación, serían los comprendidos dentro de la primera DE, o sea mayores de 8 ng/ml para ciclos no estimulados y mayores de 11 ng/ml en los ciclos estimulados con clomifeno.

Nuestro trabajo indica la necesidad de realizar un estudio más detallado de la función ovárica en aquellas pacientes con esterilidad inexplicable. Asimismo enfatiza la necesidad de establecer, en la forma más precisa posible, los valores inferiores críticos de P4 considerados como ovulatorios.

REFERENCIAS

1. Corner GW, Allen WM : Physiology of the corpus luteum; production of special uterine reaction (progestational proliferation) by extracts of corpus luteum. *Am J Physiol* 88: 326, 1929
2. Allen WM, Wintersteiner O: Crystalline progestin. *Science* 80:190,1934
3. Butenandt A, Westphal U : The isolation and characterization of the corpus luteum hormone. *Ber Dtsch Chem Ges* 67B: 1440, 1934.
4. Hartmann M, Wettstein A: Crystalline hormone from corpus luteum. *Helv Chim Acta* 17: 878, 1934
5. Butenandt A, Westphal U, Cobler H : Decomposition of stigmasterol to substances acting on the corpus luteum. The constitution of corpus luteum hormone. *Ber Dtsch Chem Ges* 67B: 1611, 1934.
6. Speroff L, Glass R.H, Kase N.G. : *Endocrinología ginecológica e infertilidad*. Ediciones Toray. S.A., Barcelona, 1980, Cap. 3.
7. Crowley W.F. : Progesterone Antagonism. *Science and Society*. *N Engl J Med* 315: 1607, 1986
8. Vargyas JM, Marrs RP, Kletzky OA, Mishell DR: Correlation of ultrasonic measurement of ovarian follicle size and serum estradiol levels in ovulatory patients following clomiphene citrate for in vitro fertilization. *Am J Obstet Gynecol* 144: 569, 1982.

9. Noyes RW, Hertig AT, Rock J: Dating the endometrial Biopsy. *Fertil - Steril* 1: 3, 1950
10. Strott CA, Cargille CM, Ross GT, Lipsett MB: The short luteal phase. *J. Clin Endocrinol Metab* 30: 246, 1970
11. Soules MR, Wiebe RH, Aksel S, Hammond CB: The diagnosis and --- therapy of luteal phase deficiency. *Fertil Steril* 28: 1033, 1977
- 1 2. Coulam CB, Hill LM, Breckle R: Ultrasonic evidence for luteinization of unruptured preovulatory follicles. *Fertil Steril* 37: 524, 1982.
13. Daly DC, Soto-Albors C, Walters C, Ying Y, Riddick DH: --- Ultrasonographic assessment of luteinized unruptured follicle --- syndrome in unexplained infertility. *Fertil Steril* 43: 62, 1985
14. Templeton AA, Penney GC: The incidence, characteristics, and -- prognosis of patients whose infertility is unexplained. *Fertil Steril* 37: 175, 1982
15. Haxton MJ, Fleming R, Hamilton MPR, Yates RW, Black WP, Cautts JRT: 'Unexplained infertility' results of secondary investigations in -- 95 couples. *Br J Obstet Gynaecol* 94: 539, 1987
16. Hall MGR, Savage PE, Bromham DR, Ismail AAA, Morris AF: The value of a single serum progesterone measurement in the midluteal - phase as a criterion of a potentially fertile cycle ("ovulation") derived from treated and untreated conception cycles. *Fertil Steril* 37: 355, - 1982
17. Sobowale O, Lenton EA, Francis B, Cooke ID: Comparison of plasma - steroid and gonadotropin profiles in spontaneous cycles in which ---- conception did and did not occur. *Br J Obstet Gynaecol* 85: 460, 1978

18. Abdulla U, Diver MJ, Hipkin LJ, Davis JC: Plasma progesterone levels as an index of ovulation. *Br J Obstet Gynaecol* 90: 543, 1983
19. Israel R, Mishell DR Jr, Stone SC, Thorneycroft IH, Moyer DL: Single luteal phase serum progesterone assay as an indicator of ovulation. *Am J Obstet Gynecol* 112: 1043, 1972
20. Abraham GE, Maroufis GB, Marshall Jc. Evaluation of ovulation and corpus luteum function using measurements of plasma progesterone. *Obstet Gynecol* 44: 522, 1974
21. SB-Prog: Progesterone direct radioimmunoassay kit. October 1984
22. Siegel S: Estadfstica no paramétrica. Trillas, México, 1983, p 143

PIES DE FIGURA

Figura 1. Fórmula química de la progesterona. Obsérvese que es un compuesto de 21 carbonos con dos grupos cetónicos.

Figura 2. Valores de progesterona en suero medidos en fase lútea, correspondientes a cinco tipos de ciclo menstrual; el grupo I de pacientes con esterilidad inexplicable, el grupo II formado por los ciclos de concepción de pacientes embarazadas en forma espontánea, el grupo III compuesto por los ciclos de concepción de pacientes embarazadas bajo estímulo con citrato de clomifeno, el grupo IV y V de pacientes con obstrucción tubaría bilateral y evidencia de ovulación por ultrasonido, en ciclos espontáneos y estimulados con citrato de clomifeno, respectivamente. Cada punto indica el valor de una medición diaria de progesterona y las líneas indican el promedio de los valores hormonales. Se observan niveles menores de progesterona en el grupo I.

Tabla 1. Magnitud de la muestra (n), promedio (\bar{X}) y desviación --
estándar (DE) de los valores de progesterona en los cinco --
grupos estudiados.

Grupos	n	\bar{X}	DE
I	9	7.8	1.2
II	8	12.3	3.6
III	11	16.7	7.6
IV	5	12.0	4.4
V	5	22.5	7.0

Tabla 2. Valores de significancia estadística ($p <$) entre las mediciones de progesterona de los cinco grupos de estudio*

	I	II	III	V
I	0.01	0.001	0.05	0.001
II		NS	NS	NS
III			NS	NS
IV				0.009

* Prueba U de Mann - Whitney

NS : No significativo

Tabla 3. Número de folículos mayores de 1.5 cm de diámetro en mujeres -- ovuladoras normales con obstrucción tubaria bilateral, en ciclos espontáneos y estimulados con citrato de clomifeno

Pacientes	Ciclo espontáneo		Ciclo estimulado	
	OD	OI	OD	OI
1	0	1	1	0
2	1	0	2	1
3	1	0	4	2
4	0	1	2	1
5	1	0	2	0

OD: ovario derecho

OI : ovario izquierdo

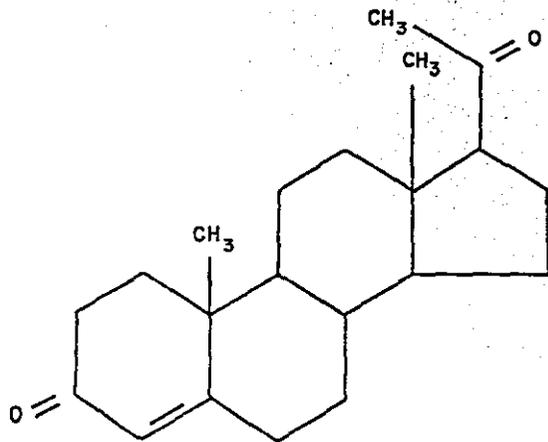


Figura 1

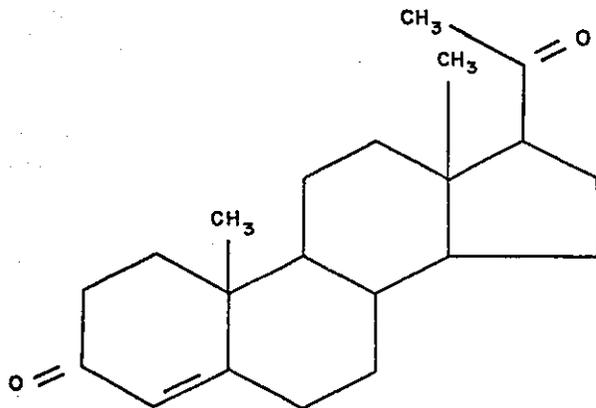


Figura 1

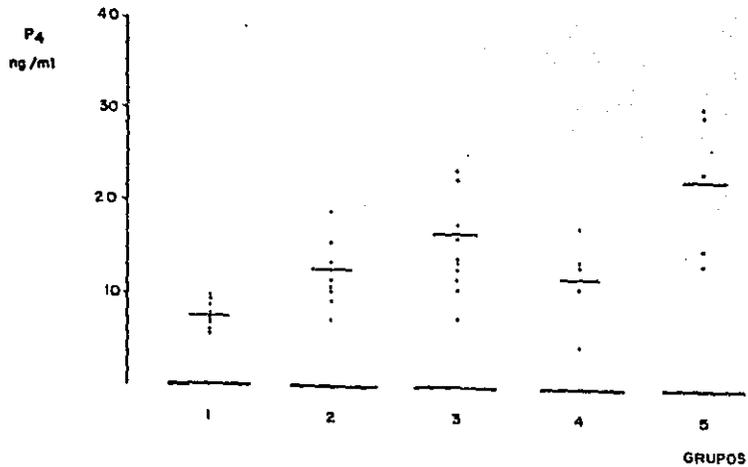


Figure 2