



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado

Secreción deficiente de progesterona por el cuerpo luteo como causa de pérdida repetida temprana del embarazo

Trabajo de Tesis

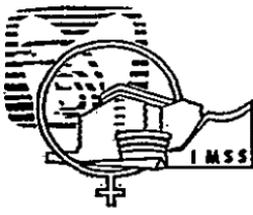
Para obtener el Grado de Especialista en Ginecología y Obstetricia

Presentado por

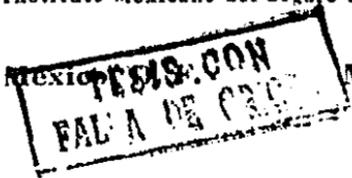
Dr. Efraín E. Cuentas Berdugo

Tutor: Dr. Carlos E. Morán Villota

Asesor: Dr. Alfonso Murillo Uribe



Sección de Ginecología Endocrina, Hospital de Gineco-Obstetricia "Luis Castelazo Ayala" y Unidad de Investigación de Endocrinología Instituto Mexicano del Seguro Social.



Mayo de 1989



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

	Página
Resumen	
Introducción	1
Objetivo	6
Hipótesis	7
Material y Métodos	8
Resultados	10
Discusión	12
Referencias	

RESUMEN

Se estudiaron cinco pacientes con edades entre 25 y 33 años, quienes habían presentado dos o más abortos en el primer trimestre de la gestación. A todas las pacientes se les efectuó histerosalpingografía y la prueba de los dilatadores de Hegar, las cuales fueron negativas. También se realizaron las titulaciones de anticuerpos contra toxoplasma y citomegalovirus que fueron negativas. El cariotipo en linfocitos de sangre periférica resultó normal en ambos miembros de la pareja. Las gonadotropinas, prolactina y estradiol en suero resultaron normales, así como las pruebas de funcionamiento tiroideo y la glucemia en ayuno. En todos los casos se realizaron determinaciones de progesterona (P4) en suero y seguimiento folicular en ciclos espontáneos y ciclos estimulados con citrato de clomifeno (CC). Los niveles de P4 en fase lútea de los ciclos espontáneos encontrados en las cinco pacientes variaron entre 0.5 y 9.9 ng/mL y tres de ellas tenían niveles superiores de 4.5 ng/mL. Una paciente se embarazó en un ciclo estimulado con CC. Los valores basales de P4 resultaron menores que los de los ciclos de concepción en pacientes embarazadas en forma espontánea ($p < 0.003$) y bajo estímulo con CC ($p < 0.002$) y los de pacientes con obstrucción tubaria bilateral y evidencia de ovulación en ciclos

espontáneos ($p < 0.028$) y estimulados con CC ($p < 0.004$). Además, los valores de P4 de los ciclos estimulados con CC en el grupo de estudio tuvieron una tendencia al incremento con respecto a los valores basales. Estos resultados sugieren que el problema de la secreción deficiente de P4 por el cuerpo lúteo es importante una vez descartadas las otras causas de pérdida repetida temprana del embarazo y que la sola inducción de la ovulación con CC puede corregir este problema.

I N T R O D U C C I O N

La frecuencia de pérdidas fetales en la especie humana es considerable ya que el 75% de los óvulos fecundados se pierden, al igual que el 15% de los embarazos reconocidos clínicamente. La frecuencia de abortos espontáneos recurrentes es de alrededor del 1% (1). El peligro de que una mujer que presenta abortos espontáneos siga sufriendo pérdidas tempranas del embarazo es del orden del 40%. Las causas comprobadas de estas pérdidas fetales incluían trastornos genéticos y anomalías morfológicas del útero. Otras causas supuestas incluyen infección uterina recurrente por toxoplasma, citomegalovirus, mycoplasma o ureaplasma, disfunción tiroidea, enfermedades de la colágena e insuficiencia de la producción de progesterona por el cuerpo lúteo (1).

Una función lútea normal y una producción adecuada de progesterona (P_4) sólo tendrán lugar después de un desarrollo folicular en condiciones óptimas. La insuficiencia del cuerpo lúteo simplemente puede reflejar una foliculogénesis inadecuada. La producción de P_4 inicialmente está condicionada por el desarrollo de receptores para la hormona luteinizante (LH), inducidos por la hormona estimulante del folículo (FSH) y los estrógenos, lo cual determina la magnitud de la luteinización y la capacidad funcional del cuerpo lúteo.

La producción posterior de P_4 depende de las cantidades presentes de lipoproteínas de baja densidad. La prolactina (PRL) en concentraciones fisiológicas tiene un papel permisivo sobre la esteroidogénesis (2).

Alteraciones citogenéticas

Cerca de cuatro de cada mil adultos tiene anomalías cromosómicas, de las cuales la mitad se presentan de manera genéticamente equilibrada o como portador. La otra mitad de las anomalías cromosómicas en el adulto se presentan en forma de desequilibrio genético y generalmente se acompañan de un fenotipo anormal. Parece que las anomalías cromosómicas graves pueden impedir a los embriones sobrevivir el tiempo suficiente para implantarse o para lograr un embarazo clínicamente reconocible. Las translocaciones y las inversiones son los tipos más frecuentes de anomalía cromosómica asociada con aborto de repetición. Un 10 a 20% de los embarazos clínicamente reconocidos terminan en aborto espontáneo y cerca de la mitad de estos abortos dependen de una anomalía cromosómica. En conjunto, las anomalías cromosómicas son la causa identificable más frecuente de abortos espontáneos (3).

El riesgo de abortos clínicos subsecuentes a abortos previos parece aumentar con cada embarazo perdido (1). Las anomalías cromosómicas letales que causan aborto pueden

afectar embriones femeninos o masculinos, a excepción de los genes dominantes ligados al cromosoma X, los cuales eliminan en forma selectiva a embriones masculinos (4).

Alteraciones anatómicas

Algunas anomalías anatómicas uterinas pueden originar aborto de repetición. En un estudio en que se investigaron 195 parejas con historia de tres o más abortos consecutivos se informó una incidencia de anomalías en el cuerpo uterino en 15% y de incompetencia ístmico-cervical en 13%. En este estudio se detectaron anomalías dependientes de los conductos de Muller en el 10%, lo cual es 20 a 60 veces mayor que la frecuencia informada en la población normal. El útero unicorne y el útero didelfo se han relacionado con alto riesgo de aborto; pero el riesgo es menor en mujeres con útero bicorne y septal (5).

En otro estudio se encontró que el 15% tuvo anomalías uterinas, la mayoría síndrome de duplicación uterina, las cuales fueron diagnosticadas por histerosalpingografía. Ocasionalmente las pérdidas del primer trimestre pueden ser producidas por la implantación en un septum avascular. Con menor frecuencia se encontraron miomas submucosos, incompetencia ístmico-cervical, malformaciones uterinas secundarias a la exposición "in utero" al dietil-etil-bestrol o síndrome de Asherman (5).

Alteraciones infecciosas

Existen algunos microorganismos que se han relacionado con abortos repetidos: ureaplasma urealyticum, mycoplasma hominis, toxoplasma gondii, citomegalovirus y listeria monocytogenes. Los conocimientos actuales se inclinan en favor de que estos microorganismos pueden ser causa de pérdida repetida temprana del embarazo al ocupar de manera crónica o recurrente las vías reproductivas de la madre. El ureaplasma ha sido encontrado con más frecuencia entre abortadoras habituales que en poblaciones testigo, en varios estudios (6).

Alteraciones hormonales

El hipotiroidismo se ha informado como causa de esterilidad y también de aborto. Es discutido que la intolerancia a los carbohidratos pueda producir abortos recurrentes (7).

La fase lútea insuficiente explica la mayor parte de los defectos endocrinos diagnosticados en las mujeres con pérdidas tempranas del embarazo. Se ha estimado en una población estéril que la incidencia de deficiencia de fase lútea varía entre el 3 y 10% (8). Otros autores creen que esta etiología puede ser válida en cerca del 35-45% de abortos recurrentes (4). Dentro de las causas más importantes de insuficiencia de la fase lútea están la estimulación ovárica (9), la hiperprolactinemia (1), la pseudo-ovulación (10)

y la endometriosis (11). La función lútea inadecuada se de muestra por secreción deficiente de P_4 .

Investigaciones previas de la fase lútea han sugerido que las pruebas de sangre para P_4 en los días 4, 7 y 10 de la fase lútea son adecuadas para detectar un defecto en la fase lútea (12). Otro método es el de la biopsia de endometrio en dos o más ciclos menstruales, sin embargo este método es molesto para la paciente. Cinco pacientes abortadoras habituales con deficiencia de la fase lútea se trataron con inductores de la ovulación y todas ellas llevaron embarazos a término (12). Otro estudio demostró que la inducción de la ovulación con FSH en mujeres con aborto repetido por defecto de la fase lútea podría mejorar la función del cuepo lúteo y permitir el embarazo (13). Estos resultados sugieren que el tratamiento con inductores de la ovulación podría ser el manejo de elección para las abortadoras habituales con deficiencia de la fase lútea.

O B J E T I V O

Valorar la secreción de P_4 por el cuerpo lúteo en las pacientes con pérdida repetida temprana del embarazo, mediante la determinación seriada de P_4 durante la fase lútea, en ciclos menstruales espontáneos y estimulados con citrato de clomifeno (CC).

H I P O T E S I S

La medición seriada de la P_4 durante la fase lútea permite el diagnóstico de la deficiente función del cuerpo lúteo en las pacientes con pérdida repetida temprana del embarazo.

MATERIALES Y METODOS

En el Hospital de Gineco-Obstetricia "Luis Castelazo Ayala" y la Unidad de Investigación de Endocrinología se estudiaron cinco pacientes con el antecedente de pérdida repetida temprana del embarazo, quienes aceptaron participar en el estudio y que cumplieron los siguientes criterios de inclusión:

1. Dos o más abortos previos espontáneos del primer trimestre
2. Exámenes básicos de laboratorio normales
3. Glucosa en ayuno normal
4. Pruebas de función tiroidea normales
5. Cariotipo normal a ambos miembros de la pareja
6. Anticuerpos antitoxoplasma y anticítomegalovirus negativos
7. Histerosalpingografía normal
8. Prueba negativa con los dilatadores de Hegar

La edad de las pacientes fluctuó entre los 25 y 33 años. En la tabla 1 se indican el número de gestaciones y el número de pérdidas fetales en las pacientes del grupo de estudio.

El seguimiento folicular se realizó con ecografía por vía abdominal en los días 8, 10, 12, 14, 16 y 18 del ciclo con ultrasonido General Electric RT 3000 con transductor sectorial de 3.5 MHz y determinaciones de P_4 en suero en los

días 18, 21 y 25 de un ciclo menstrual natural. Posteriormente se administró citrato de clomifeno (CC) en dosis de 50 mg diarios del quinto al noveno día del ciclo y se repitió el seguimiento folicular ecográfico y las determinaciones de P_4 en los mismos días establecidos.

Los pacientes se estudiaron desde el punto de vista endocrino mediante la medición en suero de FSH, LH, PRL, E_2 y P_4 , así como las pruebas de funcionamiento tiroideo que incluyeron la determinación de la hormona estimulante de tiroides (TSH), la tiroxina (T_4), la captación de triyodotironina (T3) y el índice de tiroxina libre (ITL), con estuches comerciales de radioinmunoanálisis (International CIS, Paris).

Los valores de P_4 de las pacientes con pérdida repetida temprana del embarazo en los ciclos espontáneos (grupo I) y estimulados (grupo II) se compararon a los valores de P_4 en los ciclos de concepción de pacientes que lograron el embarazo en forma espontánea (grupo III) o bajo estímulo con CC (grupo IV), así como a los valores de P_4 de pacientes con obstrucción tubaria bilateral y evidencia ecográfica de ovulación en ciclos espontáneos (grupo V) o estimulados con CC (grupo VI).

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

R E S U L T A D O S

Las determinaciones de FSH y LH se encontraron en límites normales en todas las pacientes. La concentración de PRL se encontró normal en 4 pacientes, pero en un solo caso se demostró ligera hiperprolactinemia. En la tabla 2 se indican los valores correspondientes a estas hormonas.

Las pruebas de funcionamiento tiroideo se encontraron dentro de los límites normales. Estos valores se indican en la tabla 3. El promedio (\bar{X}) de los niveles de P_4 se indican en la tabla 4.

Los valores de P_4 del grupo I fueron significativamente menores que el resto de los grupos: con el grupo II $p < 0.075$ (tendencia), con el grupo III $p < 0.003$, con el grupo IV $p < 0.002$, con el grupo V $p < 0.028$ y con el grupo IV $p < 0.004$ (U de Manh Whitney) (Figura 1). Las diferencias dentro de los valores de P_4 del grupo II con respecto al grupo III, IV y V no fueron significativas, pero con el grupo VI si se encontró una diferencia significativa ($p < 0.016$); sin embargo, es pertinente aclarar que el grupo VI corresponde a pacientes con ovulación normal que se sometieron a superestimulación dentro de los programas de fertilización in vitro y técnicas relacionadas.

El número de folículos que alcanzó un diámetro mayor de 15 mm según la ecografía en los grupos I y II se indican en la tabla 5.

DISCUSION

Los niveles de P_4 encontrados en las cinco pacientes con pérdida repetida temprana del embarazo variaron entre 0.5 y 9.9 ng/mL y tres de ellas tuvieron niveles superiores a 4.5 ng/mL, los cuales generalmente se consideran como normales en un ciclo ovulatorio. Sin embargo, en un trabajo previo (14) se ha mencionado que la determinación de la concentración de P_4 en suero en una sola ocasión es cuestionable como prueba definitiva de la secreción adecuada de P_4 y los niveles inferiores críticos publicados en varios trabajos varían ampliamente (15-19) debido a las características de la población tomada como testigo y a la variación de la metodología de laboratorio. En el trabajo antes mencionado (14), se ha encontrado que los valores de P_4 en suero, confiables de ovulación, serían los comprendidos dentro de la primera desviación estándar de un grupo testigo con demostración directa de ovulación, ya sea por el logro de embarazo en ese ciclo o por la visualización de ovulación por ecografía, siendo para este laboratorio mayor de 8 ng/mL para los ciclos no estimulados y mayores de 11 mg/mL para los ciclos estimulados con CC. En las pacientes con pérdida repetida temprana del embarazo del primer trimestre se deben descartar principalmente problemas cromosómicos, infecciones crónicas, pro-

blemas anatómicos y alteraciones endocrinas como el hipotiroidismo y la diabetes. Cuando no se encuentra ninguna de estas patologías es importante considerar la secreción deficiente de P_4 por el cuerpo lúteo.

Este trabajo demuestra que el problema de la secreción deficiente de P_4 por el cuerpo lúteo es frecuente una vez descartadas otras causas de pérdida repetida temprana del embarazo, ya que los valores de P_4 en este grupo de pacientes fueron significativamente menores a los del grupo de pacientes que lograron el embarazo o que tuvo demostración ecográfica de ovulación. Por otra parte, este trabajo demuestra que la simple inducción de ovulación con CC puede corregir este problema ya que las pacientes presentaron niveles de P_4 mayores que antes de la estimulación y una paciente se embarazó con este tratamiento.

En las pacientes con deficiente secreción de P_4 por el cuerpo lúteo habría varias formas de abordaje terapéutico, una de ellas sería la inducción de la ovulación, otra sería el uso de la gonadotropina coriónica inyectada durante las primeras semanas de la gestación y otra más sería la sustitución con P_4 , ya sea en forma de óvulos para aplicación vaginal o en forma parenteral durante los primeros meses de la gestación.

Frecuentemente se usa la P_4 parenteral como método de abordaje para la amenaza de aborto. El uso pragmático de estos fármacos tendría razón tomando en cuenta que la deficiente secreción de P_4 es una causa importante de aborto. Sin embargo, es conveniente tener presente dos circunstancias: 1) en la paciente con pérdida repetida temprana del embarazo se deben descartar las otras causas principales de aborto ya mencionadas y 2) en esta patología no se debe esperar a la amenaza de aborto sino hacer un abordaje temprano, incluso desde antes de la gestación, con el uso de los inductores de la ovulación para mejorar la foliculogénesis.

REFERENCIAS

- 1- Coulam CV: Pérdida repetida del embarazo. Clin Obstet Ginecol 4:1085, 1986
- 2- Fritz MA, Speroff L: Conceptos actuales de las características endocrinas de la función menstrual normal: clave para el diagnóstico y el tratamiento de las alteraciones menstruales. Clin Obstet Ginecol 3: 785, 1983
- 3- Husslein P, Huber J, Wagenbichler P, Schnedl W: Chromosome abnormalities in 150 couples with multiple spontaneous abortions. Fertil Steril 37: 379, 1982
- 4- Reindollar RI: Recurrent Abortion. 35th Annual clinical meeting. Las Vegas, 1987
- 5- Stray-Pedersen B, Stray-Pedersen S: Etiologic factors and subsequent reproductive performance in 195 couples with a prior history of habitual abortion. Am J Obstet Gynecol 148: 140, 1984
- 6- Quinn PA, Shewchuk AB, Shuber J, Lie KI, Ryan E, Sheu M, Chipman ML: Serologic evidence of ureaplasma urealyticum infection in women with spontaneous pregnancy loss. Am J Obstet Gynecol 145: 245, 1983
- 7- Crane JP, Wahl N: The role of maternal diabetes in repetitive spontaneous abortion. Fertil Steril 36:477,1981
- 8- DiZerega GS, Hodgen GD: Luteal phase dysfunction infertility. A sequel to aberrant folliculogenesis. Fertil Steril 35: 489, 1981
- 9- Martikainen H, Rönberg L, Ruokonen A, Kauppila A: Anterior pituitary dysfunction during luteal phase following ovarian hyperstimulation. Fertil Steril 47: 446, 1987
- 10- Coutts JRT, Adam AH, Fleming R: The deficient luteal phase may represent and anovulatory cycle. Clin Endocrinol 17: 389, 1982
- 11- Holtz G, Williamson HD, Mathur RS, Landgrebe SC, Moore EE: Luteinized unruptured follicle syndrome in mild endometriosis. J Reprod Med 30: 643, 1985

- 12- Muechler EK, Huang KE, Zongrone J: Superovulation of habitual aborters with subtle luteal phase deficiency. Int J Fertil 32: 359, 1987
- 13- Huang KE, Muechler EK, Bonfiglio TA: Follicular phase treatment of luteal phase defect with follicle-stimulating hormone in infertile women. Obstet Gynecol 64: 32, 1984
- 14- Morán C, Alvarado A, Rodríguez M, Ramírez E, Murillo A, Murrieta S, Guzmán F, Sauer R: Medición Única de progesterona como índice de ovulación. Arch Invest Méd (Méx) 19: 107, 1988
- 15- Hull MGR, Savage PE, Bromhan 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 cycle. Fertil Steril 37: 355, 1982
- 16- 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
- 17- Abdulla U, Diver MJ, Hipkin LJ, Davis JC: Plasma progesterone levels as an index of ovulation. Br J Obstet Gynaecol 90, 543, 1983
- 18- 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
19. Abraham GE, Maroulis GB, Marshall JR: Evaluation of ovulation and corpus luteum function using measurements of plasma progesterona. Obstet Gynecol 44: 522, 1974

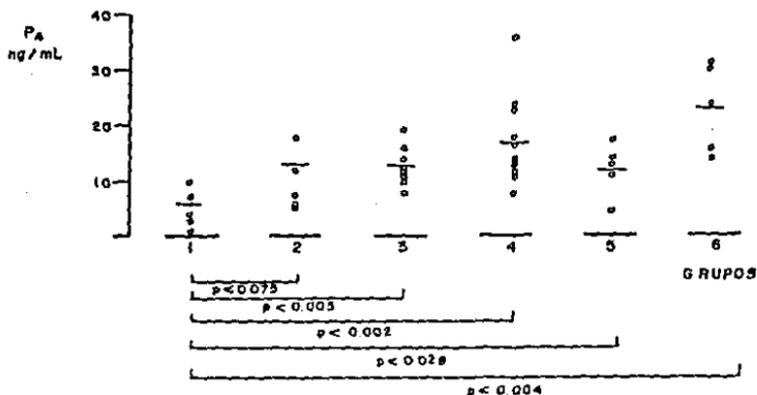


Figura 1. Valores de progesterona (P_4) en suero durante la fase lútea, correspondientes a seis tipos de ciclo menstrual; el grupo I de pacientes con pérdida repetida temprana del embarazo en ciclos espontáneos, el grupo II de pacientes con pérdida repetida temprana del embarazo en ciclos estimulados con citrato de clomifeno (CC), el grupo III y IV formado por los ciclos de concepción de pacientes embarazadas en forma espontánea y bajo estímulo con CC, respectivamente, y el grupo V y VI en pacientes con obstrucción tubaria bilateral y evidencia de ovulación por ecografía en ciclos espontáneos y estimulados con CC respectivamente.

Tabla 1. Datos clínicos de cinco pacientes con pérdida repetida temprana del embarazo

Caso No	Edad	Paridad		
		G	P	A
1	27	III	1	II
2	33	III	0	III
3	25	IV	0	IV
4	29	IV	0	IV
5	29	VI	0	VI

G: gestaciones

P: partos a término

A: abortos

Tabla 2. Datos hormonales en cinco pacientes con pérdida re-
petida temprana del embarazo

Caso No	PRL (ng/mL)	FSH (mUI/mL)	LH (mUI/mL)	E2 (pg/mL)
1	7.6	9.2	10.1	172
2	12.0	2.1	5.0	215
3	8.8	6.5	9.6	197
4	s/d	s/d	s/d	s/d
5	23.3	7.2	8.8	163

Normales <20.0 <20.0 <38.0 >30
s/d: sin datos

Tabla 3. Pruebas de funcionamiento tiroideo en cinco pacientes con pérdida repetida temprana del embarazo

Caso No	TSH (mUI/mL)	T3 (%)	T4 (mg/dL)	ITL (índice)
1	s/d	s/d	s/d	s/d
2	1.8	25.3	11.1	2.8
3	3.7	31.0	6.3	1.9
4	2.8	34.8	6.5	2.2
5	2.5	31.8	8.6	2.7
Normales	< 3.5	25 - 37	4.5 - 12.5	1.1-4.6
s/d: sin datos				

Tabla 4. Resultados de la progesterona en suero en cinco pacientes con pérdida repetida temprana del embarazo

Caso No	Progesterona en suero (\bar{X})	
	Ciclo espontáneo	Ciclo inducido
1	0.5	5.4*
2	6.7	11.7
3	2.6	7.1
4	4.7	5.1
5	9.9	17.2

* Embarazo

Los resultados indican la \bar{x} de las determinaciones de progesterona en los días 18, 21 y 25.

Tabla 5. Número de folículos > 15 mm de diámetro en cinco pacientes con pérdida repetida temprana del embarazo

Caso No	Ciclo espontáneo	Ciclo inducido
1	0	1*
2	0	1
3	0	1
4	0	0
5	0	2

* Embarazo