

NIVELES DIURNOS DE PROGESTERONA EN MUJERES CON CICLOS NORMALES

BELLABARBA, G. - TREMONT, I. - ZAMBRANO, C. - BISHOP, R. - MONTERROSA, A.M.
OSUNA C., J.A. - BISHOP, W.

Hospital de la Universidad de la Universidad de
Los Andes, Mérida, Venezuela

INTRODUCCION

La determinación de progesterona sérica durante la fase lútea es ampliamente utilizada en la evaluación de la función del cuerpo lúteo y como evidencia indirecta de la ovulación. Para algunos investigadores¹³ una sola determinación de progesterona, mayor de 3 ng/ml, obtenida durante la fase lútea media del ciclo menstrual, es suficiente para evaluar la actividad del cuerpo lúteo. Para otros investigadores^{4,6} se requieren por lo menos tres determinaciones de progesterona durante los días correspondientes a la fase lútea media. Según Shangold y col.⁷ y Rosenfeld y García,⁸ una determinación de progesterona junto con una biopsia de endometrio, son suficientes para determinar alteraciones en la función del cuerpo lúteo.

Evaluar la actividad del cuerpo lúteo con una sola determinación de progesterona, implica el supuesto de que la secreción de progesterona sea relativamente constante durante el día. En 1982, Bäckström y col.⁹ demostraron, en mujeres con ciclos normales, que la secreción de progesterona en fase lútea media es pulsátil, pero la amplitud de los pulsos fue relativamente pequeña ($2 \pm 0,4$ ng/ml). Recientemente, Filicori y col.¹⁰ presentaron evidencias de que en mujeres con ciclos normales el patrón de secreción de progesterona durante un día de la fase lútea media es pulsátil y que los niveles oscilan entre 2,3 y 40,1 ng/ml.

Ante estas evidencias, y considerando la importancia que desde el punto de vista clínico tiene una determinación de progesterona como parámetro para evaluar la función del cuerpo lúteo, se planteó como objetivo de este trabajo determinar, en mujeres sin trastornos menstruales, el tipo de muestreo que sería necesario para evaluar adecuadamente la función del cuerpo lúteo.

MATERIALES Y METODOS

Se estudiaron 20 mujeres voluntarias con edades comprendidas entre los 19 y 36 años (29 ± 4), sin trastornos menstruales, ni evidencia clínica de enfer-

medad, con niveles normales de prolactina y quienes no recibían ningún tipo de tratamiento.

Se les hizo seguimiento folicular por ultrasonografía, utilizando la técnica de vejiga llena,^{11,12} comenzando entre los días 7 y 10 del ciclo menstrual hasta obtener los criterios ultrasonográficos de ovulación, después de lo cual se extrajeron, a 10 de las 20 mujeres, muestras de sangre según el siguiente esquema:

- En un día de la fase lútea temprana (1 a 4 días post-ovulación) se obtuvieron 6 muestras de sangre, tres en la mañana, comenzando a las 9:30 y a intervalos de media hora entre ellas, y tres en la tarde, comenzando a las 2:30 y a iguales intervalos.
- En un día correspondiente a la fase lútea media (6 a 10 días post-ovulación) se obtuvieron 6 muestras de sangre tomadas en igual forma que en (a).
- En un día correspondiente a la fase lútea tardía (11 a 14 días post-ovulación) se obtuvieron otras 6 muestras de sangre en igual forma que en (a).

A las otras 10 mujeres sólo se les tomó una muestra de sangre en la mañana (9:00 - 11:00 a.m.) y una en la tarde (2:00 - 4:00 p.m.) durante uno de los días correspondientes a la fase lútea media.

Las muestras de sangre se centrifugaron y el suero se almacenó a -20°C hasta el momento de su procesamiento. Las concentraciones de prolactina y de progesterona se cuantificaron por radio inmuno ensayo, RIA, utilizando los estuches de Diagnostic Products Corporation. El coeficiente de variación intra e inter-ensayo fue del 7 y 11%, respectivamente. Todas las muestras de cada voluntaria se procesaron por duplicado y dentro del mismo ensayo.

Para determinar el grado de variabilidad existente entre los seis valores de progesterona obtenidos en cada paciente y en cada uno de los días estudiados,

Tabla 1: Niveles séricos de progesterona (ng/ml) durante un día de la fase lútea temprana

Voluntaria	HORA						$\bar{X} \pm EE\bar{x}$	CV ^a
	9:30	10:00	10:30	2:30	3:00	3:30		
1	6,4	5,9	6,2	6,7	6,0	5,6	$6,1 \pm 0,2$	6,6
2	4,1	4,5	4,9	5,0	4,2	5,2	$4,7 \pm 0,2$	8,5
3	6,2	5,8	6,6	7,2	7,0	7,5	$6,7 \pm 0,2$	9,0
4	7,0	6,5	5,4	5,0	4,6	7,2	$6,0 \pm 0,4$	17,0
5	1,7	1,3	1,5	1,3	1,3	1,9	$1,5 \pm 0,1$	13,3
6	9,5	9,8	7,5	7,2	7,6	6,7	$8,1 \pm 0,5$	14,8
7	2,8	2,2	2,3	2,1	1,8	1,9	$2,2 \pm 0,1$	13,6
8	-	-	-	-	-	-	-	-
9	1,6	2,1	1,8	1,2	1,9	1,0	$1,6 \pm 0,2$	25,0
10	4,2	3,6	3,1	3,2	2,8	3,0	$3,3 \pm 0,2$	15,2

CV^a: Coeficiente de variación, %.

EE = Error estándar.

se aplicó al coeficiente de variación. El contraste de rangos signados de Wilcoxon se utilizó para determinar si existen diferencias significativas entre los niveles de progesterona de la mañana y los de la tarde.

fase lútea temprana, no muestran grandes variaciones entre los mismos. El coeficiente de variación fue menor del 15% en 7 de las mujeres y menor del 25% en las restantes. Al comparar los valores de la mañana con los de la tarde no se observan diferencias significativas.

En fase lútea media se observó menor variabilidad en los niveles de progesterona que en la fase lútea temprana. En el 80% de las mujeres estudiadas el coeficiente de variación fue menor del 12% y en el resto de los casos fue menor de 25%. También puede observarse que en todas ellas la concentración de progesterona siempre fue superior a 5 ng/ml (tabla 2).

RESULTADOS

Como puede observarse en la tabla 1, los 6 valores de progesterona obtenidos en cada una de las mujeres estudiadas, durante un día correspondiente a la

Tabla 2: Niveles séricos de progesterona (ng/ml) durante un día de la fase lútea media

Voluntaria	HORA						$\bar{X} \pm EE \bar{x}$	CV*
	9:30	10:00	10:30	2:30	3:00	3:30		
1	12,2	11,7	10,8	5,2	9,2	8,8	9,7 ± 0,9	23,7
2	10,6	12,0	11,5	11,9	10,4	10,2	11,1 ± 0,3	6,3
3	6,5	5,8	5,7	5,7	5,2	5,0	5,7 ± 0,2	8,8
4	19,4	17,1	16,8	20,3	18,8	18,7	18,5 ± 0,5	6,5
5	25,5	24,1	22,0	24,6	29,2	25,5	25,2 ± 0,9	8,7
6	9,5	9,0	7,5	9,1	7,3	8,1	8,4 ± 0,3	9,5
7	10,2	11,0	-	9,8	10,1	10,2	10,3 ± 0,2	3,4
8	12,4	11,6	7,9	20,1	17,1	17,6	14,5 ± 1,9	29,0
9	16,2	14,5	15,4	14,0	14,4	11,8	14,4 ± 0,6	9,7
10	11,2	8,8	13,0	10,5	11,8	11,1	11,1 ± 0,5	11,7

CV*: Coeficiente de variación, %.

EE - Error estandard.

En el grupo de mujeres donde se determinó la concentración, en sólo dos muestras no se observaron diferencias mayores de 4 ng/ml entre los dos valores; ni tampoco hubo diferencia significativa entre los valores de la mañana y los de la tarde (tabla 3).

La variabilidad obtenida en fase lútea tardía fue mayor que la observada durante las fases lútea temprana y media. En el 70% de las mujeres, el coeficiente de variación fue superior al 15%. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre los valores de la mañana y los de la tarde (tabla 3).

Tabla 3: Niveles séricos de progesterona (ng/ml) durante un día de la fase lútea tardía

Voluntaria	HORA						$\bar{X} \pm EE \bar{x}$	CV*
	9:30	10:00	10:30	2:30	3:00	3:30		
1	1,5	1,0	1,4	1,2	1,1	1,4	1,3 ± 0,1	15,4
2	3,8	3,0	4,2	2,5	3,8	3,1	3,4 ± 0,2	17,6
3	0,9	0,9	1,1	1,0	1,3	1,1	1,1 ± 0,04	9,1
4	10,0	9,0	8,0	11,0	9,4	10,3	9,6 ± 0,4	10,4
5	4,7	5,0	3,8	6,7	5,0	6,2	5,2 ± 0,4	19,2
6	0,8	0,8	0,9	0,8	1,0	0,7	0,8 ± 0,04	12,5
7	2,2	1,8	3,0	2,6	1,1	2,3	2,2 ± 0,2	27,3
8	4,4	5,3	6,5	3,9	4,0	3,3	4,6 ± 0,5	23,9
9	5,3	4,8	4,4	5,6	6,2	7,9	5,7 ± 0,5	19,3
10	2,4	2,4	3,1	3,3	1,1	2,1	2,4 ± 0,3	29,2

CV*: Coeficiente de variación, %.

EE - Error estandard.

Tabla 4: Niveles séricos de progesterona (ng/ml) durante un día de la fase lútea media

VOLUNTARIA										
	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
(9:00 - 11:00) a.m.	24,4	13,0	27,7	8,5	12,7	14,1	23,4	25,6	15,1	17,9
(2:00 - 4:00) p.m.	26,5	15,1	24,7	11,5	13,7	18,1	23,3	24,2	16,0	14,1
Rango	2,1	2,1	3,0	3,0	1,0	4,0	0,1	1,4	0,9	3,8

DISCUSION

Las fluctuaciones en los niveles séricos de progesterona que nosotros observamos en las 10 mujeres estudiadas demuestran que, durante la fase lútea temprana, estos niveles son relativamente constantes; resultados similares han sido reportados por otros investigadores.¹⁰

Las variaciones en los niveles de progesterona observadas por nosotros durante un día de la fase lútea media, concuerdan con los resultados obtenidos por Bäckström y col.,⁹ quienes observan pulsos de progesterona de pequeña amplitud en un intervalo similar al que nosotros estudiamos (9:00 a 16:00 horas). Filicori y col.,¹⁰ por otra parte, reportan grandes variaciones (4,1 y 40,1 ng/ml) durante las 24 horas; sin embargo, al analizar los niveles de progesterona reportados por estos autores durante el intervalo de tiempo comprendido entre las 9:00 y las 16:00 horas, se observa que esta amplitud se reduce a valores comprendidos entre 10 y 25 ng/ml, aproximadamente. Analizados de esta forma, sus resultados concuerdan con nuestros valores y los de Bäckström y col.⁹ Por consiguiente, podemos concluir que los pulsos de progesterona observados durante el intervalo de tiempo comprendido entre las 9:00 a.m. y las 4:00 p.m., son lo suficientemente amplios como para invalidar un valor único de progesterona obtenido en fase lútea media y durante este intervalo de tiempo. Además, ninguno de los 80 valores de progesterona determinados en fase lútea media fue menor de 5 ng/ml, valor considerado como evidencia indirecta de ovulación y actividad secretora normal del cuerpo lúteo.^{1, 4, 7}

Durante la fase lútea tardía, Filicori y col.,¹⁰ reportan fluctuaciones en los valores de progesterona que oscilan entre 2,3 y 27,2 ng/ml; sin embargo, es importante destacar que los valores más altos corresponden al período nocturno, mientras que durante el día los niveles se mantienen relativamente constantes, lo cual es compatible con nuestras observaciones en este período.

En base a estos resultados, se concluye que durante las fases lútea temprana, media y tardía y en el intervalo comprendido entre las 9:00 a.m. y 4:00 p.m., las fluctuaciones en los niveles de progesterona no son muy amplias. En consecuencia, una sola muestra de sangre tomada durante la fase lútea media y en el intervalo señalado, es suficiente para evaluar la función del cuerpo lúteo.

RESUMEN

En 20 mujeres sin trastornos menstruales y con evidencia ultrasonográfica de ovulación, se cuantificaron los niveles de progesterona durante la mañana (9:00 - 11:00) y la tarde (2:00 - 4:00) de un día correspondiente a las fases lútea temprana, media y tardía. Los niveles de progesterona obtenidos en la mañana no fueron estadísticamente diferentes de los valores obtenidos en la tarde en ninguno de los días estudiados. Las fluctuaciones en los niveles de progesterona observadas durante las fases lútea temprana, media y tardía fueron relativamente pequeñas y durante la fase lútea media en ninguna de las mujeres estudiadas se obtuvieron valores de progesterona inferiores a 5 ng/ml. Por lo tanto, concluimos que una sola determinación de progesterona, realizada en la fase lútea media del ciclo y durante el intervalo comprendido entre las 9:00 a.m. y las 4:00 p.m., es suficiente para evaluar adecuadamente la función del cuerpo lúteo.

ABSTRACT

Serum progesterone levels from 20 women with regular cycles and with ultrasonographic evidence of ovulation were studied during morning hours (9:00 to 11:00) and afternoon hours (14:00 to 16:00) of one day corresponding to the early, mid and late luteal phase. Serum progesterone levels obtained during the morning were not significantly different from afternoon values in any of the studied days. In the early luteal phase the coefficient of variation (CV) for each group of six samples taken from each woman was less than 15,2% in 78% of them. In the late luteal phase the CV was less than 29% for 70% of the women studied. In the mid luteal phase serum progesterone values were always superior to 5 ng/ml in all the women studied and the CV was less than 12% in 80% of them. According to these results we consider that during the mid luteal phase and between 9:00 to 16:00 hours the fluctuations in serum progesterone levels are not big and therefore only one blood sample taken during this time interval is adequate to evaluate the activity of corpus luteum.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- ISRAEL, R.; MISHALL, D.R., Jr.; STONE, S.C.; THOENEYCROFT, I.H.; MOYER, D.L.—Single luteal phase serum progesterone assay as an indicator of ovulation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 112:1.043. 1972.
- SHEPARD, M.K.; SENTURIA, Y.D.—Comparison of serum progesterone and endometrial biopsy for confirmation of ovulation and evaluation of luteal function. *Fertil. Steril.* 28:541. 1977.
- RADWANSKA, E.; HAMMOND, J.; SMITH, P.—Single mid luteal progesterone assay in the management of ovulatory infertility. *J. Reprod. Med.* 26:85. 1981.
- ABRAHAM, G.E.; MARAULIS, G.B.; MARSHALL, J.R.—Evaluation of ovulation and corpus luteum function using measurements of plasma progesterone. *Obstet. Gynecol.* 44:522. 1974.
- JONES, G.S.—The luteal phase. *Fertil. Steril.* 27:351. 1976.
- CHEESMAN, K.L.; CHEESMAN, S.D.; CHATTERTON, R.T.; COHEN, M.R.—Alterations in progesterone metabolism and luteal functions in infertile women with endometriosis. *Fertil. Steril.* 40:590. 1983.
- SHANGOLD, M.; BERKLEY, A.; GRAY, J.—Both mid luteal serum progesterone levels and late luteal endometrial histology should be assessed in all infertile women. *Fertil. Steril.* 40:627. 1983.
- ROSENFELD, D.L.; GARCIA, C.R.—A comparison of endometrial histology with simultaneous plasma progesterone determinations in infertile women. *Fertil. Steril.* 27:1.156. 1976.

BACKSTROM, C.T.; MC NEILLY, A.S.; LEASK, R.M.; BAIRD, T.M. -Pulsatile secretion of LH, FSH, prolactin, oestradiol and progesterone during the menstrual cycle. Clin. Endocrinol. 17:29. 1982.

FILICORI, M.; BUTTLER, J.P.; CROWLEY, W.F. -Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human. Evidence for pulsatile progesterone secretion. J. Clin. Invest. 73:1.638. 1984.

11. DONALD, I. -Use ultrasonographics in the diagnosis of abdominal swellings. Br. Med. J. 2:1.154. 1963.

12. HACKELOER, B.J.; FLEMING, R.; ROBINSON, H.P.; ADAM, A.H.; COUNTS, J.R.T. -Correlation of ultrasonic and endocrinologic assesment of human follicular development. Am. J. Obstet. Gynecol. 135:122. 1979

Agradecimiento:

A la Sra. Aurora Pietro, por su excelente ayuda técnica.

El presente trabajo fue financiado por CDCHT a través de los proyectos M-252 y M-253.

Viene de la 177

Las micrografías del daño a las células en crecimiento en cultivo muestra resultados "muy dramáticos", dice DeSombre: "Las células lucen como si hubieran tenido el estallido de una bomba atómica en miniatura en su centro". Más aún, agrega, puesto que cada célula sufre tantas roturas en su DNA "estamos confiados en que ellas no serán capaces de recuperarse".

Aun cuando la droga puede también dañar al tejido ovárico normal, en la mayoría de los casos la cirugía previa por el tumor primario ha ya eliminado los

ovarios antes del tratamiento. Y puesto que la mayoría de los otros tejidos alcanzados por la droga, tienen mucho menos receptores de estrógenos por célula que las de los cánceres, ellos deben ser mucho menos vulnerables a la droga.

Se espera que se hagan pronto pruebas en animales y si todo marcha bien las pruebas en humanos comenzarán en menos de tres años. J. Raloff. Science News. 131:389. 1987".

XI Congreso Venezolano de Obstetricia y Ginecología

Organizado por la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela, Caracas, Hotel Caracas Hilton, 20 a 23 de enero de 1988.

Comité Organizador:

Dra. Ofelia Uzcátegui
Dr. Saúl Kizer
Dra. Leonor Zapata
Dr. Walter Baumgartner
Dra. Livia Escalona
Dr. Wiktor Szczedrin
Dra. Judith Toro
Dr. Oscar Agüero
Dr. Otto Rodríguez Armas

Programa:

Cursos pre-Congreso:

Oncología ginecológica
Perinatología y complicaciones quirúrgicas del embarazo

Simposios:

Infecciones en obstetricia
Recién nacido de bajo peso
Cesáreas: ¿hacia dónde vamos?
Endoscopia terapéutica
Enfermedades de transmisión sexual
Anticoncepción
Ginecología infanto-juvenil
Esterilidad y fertilidad
Cáncer de endometrio

Conferencias:

Virus y embarazo
Uso y abuso del ultrasonido
Perfil biofísico fetal
Climaterio
Microcirugía tubárica
Tratamiento de las displasias mamarias
SIDA

Trabajos libres.

Video foro.

Películas.

Exhibiciones científicas y comerciales.

Para información dirigirse a:

Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela
Maternidad Concepción Palacios
Apartado 20081 (San Martín)
Caracas 1020 - Teléfono: 462.20.76.

Para reservación de hotel y traslados:

Agencia WAGENS-LITS-TURISMO
Teléfonos: 283.64.75 y 283.83.46
Caracas