

INSUFICIENCIA DE LA FASE LUTEA EN INFERTILIDAD

Drs.: Luz Jefferson Cortez*, Adolfo Rechkemmer Prieto*, Jorge Enrique Vidal Olcese**.

Palabras Clave: Insuficiencia de la fase lútea, infertilidad.
Key Words: Luteal phase defect, infertility.

RESUMEN

Se revisaron 29 casos de insuficiencia lútea de 634 pacientes infértiles del Hospital Arzobispo Loayza lo que corresponde a una incidencia de 4.5%. El diagnóstico fué realizado por los hallazgos de la biópsia endometrial. En el 68% de los casos se encontró asociado a otros factores de infertilidad. En el tratamiento se empleó citrato de clomifeno, bromocriptina o caproato de 17 hidroxiprogesterona, obteniéndose 9 embarazos (31%).

SUMMARY

Twenty nine women with luteal phase defects were studied of a total of 634 infertile patients from Arzobispo Loayza Hospital, Lima (4.5%). The diagnosis was based on endometrial biopsy findings. We found one or more associated factors of infertility in 68% of patients included into the study. Treatment choices included clomiphene citrate, bromocriptine, or 17 hydroxiprogesterone caproate, with a pregnancy rate of 31% (9 pregnancies).

La fase lútea deficiente, insuficiente, inadecuada o disfuncional es una entidad clínica que ofrece gran controversia en relación a su definición, diagnóstico y tratamiento. En 1949 Jones (1) la reconoce como causa de infertilidad y de pérdida temprana de gestaciones. Desde esa fecha hasta la actualidad, han aparecido en la literatura numerosos estudios en relación a su significancia clínica y métodos de diagnóstico (2). Se admite que la fase lútea deficiente es una condición patológica que juega papel importante en la infertilidad (3) y suele considerarse presente cuando hay maduración inadecuada del endometrio

en su componente glandular o estromal (1) y disminución de la cifra circulante de progesterona (4) que pueden tener su origen en diferentes niveles del sistema reproductivo.

Revisando la literatura encontramos diferentes incidencias y distintos métodos de diagnóstico y tratamiento; así presentamos nuestra experiencia, esperando que contribuya al conocimiento y diagnóstico de esta entidad en nuestro medio.

MATERIAL Y METODOS

Es un estudio retrospectivo realizado en el Consultorio de Infertilidad del Hospital Arzobispo Loayza de Lima. Se revisaron las historias clínicas de 634 pacientes infértiles, encontrándose 29 casos de pa-

* Consultorio de Infertilidad Departamento de Ginecología y Obstetricia. Hospital General Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú.

** Médico Serum U. N. M. S. M.

cientes que reunieron criterios para ser consideradas como insuficiencia de fase luteal.

El principal criterio para el diagnóstico fue el retraso de la maduración endometrial de 3 o más días con respecto al comienzo de la siguiente menstruación en 2 ó 3 ciclos, en muestras endometriales tomadas con cureta de Novak en fase lútea tardía, de acuerdo a lo establecido por Noyes, Hertig y Rock (5). Todas las pacientes contaron además con un registro de temperatura basal. La mayoría de pacientes tuvo medición sérica de FSH, LH, progesterona, prolactina, así como seguimiento ecográfico ovulatorio.

Todas las pacientes fueron sometidas a un estudio completo de infertilidad para descartar otros factores asociados (histerosalpingografía, evaluación del factor cervical, prueba post coital, laparoscopia y estudio del factor masculino).

RESULTADOS Y DISCUSION

Desde los estudios de Jones (1) se acepta que la deficiencia de fase luteal se asocia con infertilidad o pérdida temprana de gestaciones. En nuestro estudio la incidencia de este factor fue de 4.5% que está en relación con los hallazgos reportados por diferentes autores que la encuentran en porcentajes que varían entre 3% y 38.9% de las mujeres infértiles (6-8).

Es importante señalar la presencia de otros factores de infertilidad en nuestro Servicio ya que sólo el 31% (9 pacientes) tienen el diagnóstico de insuficiencia lútea como único factor; en la mayor parte se encontró asociado a otros factores, especialmente al factor tubario peritoneal (Tabla I). La mayor parte de artículos publicados se refiere sólo a insuficiencia lútea como factor único.

Tabla I

Insuficiencia de Fase Lútea en Infertilidad Femenina
Hospital Arzobispo Loayza 1991*

| Insuficiencia Lútea | No. | % |
|---------------------|-----|-----|
| Factor Unico | 9 | 32 |
| Factor Asociado | 20 | 68 |
| Total | 29 | 100 |

* 634 Pacientes Infértiles; 29 casos de insuficiencia lútea (4.5%); 3 pacientes con diagnóstico de Aborto Habitual.

Se han propuesto diferentes estudios para el diagnóstico de la fase luteal insuficiente; sin embargo, la mayor parte utiliza la biopsia endometrial con el fechado de Noyes y colaboradores (5). Se admite que las biopsias deben ser realizadas en fase secretoria avanzada, momento en que el endometrio muestra el efecto máximo de secreción de la progesterona. En un 7% el endometrio mostró irregularidad en el patrón histológico con zonas proliferativas y secretorias tempranas; en estos casos se recomienda tomar como fecha histológica la zona que muestra la maduración más avanzada (5).

En cuanto al uso de la temperatura basal, existen discrepancias entre los investigadores, algunos no la usan como método de diagnóstico (9) y otros la usan no sólo como ayuda diagnóstica sino para seguir el tratamiento (1, 3, 8, 13). Nosotros la hemos encontrado sumamente útil; el 72% de nuestros casos mostró fases secretorias con elevación de temperatura igual o menor a 11 días, encontrándose 8 casos -27.5%- con temperaturas elevadas por 14 a 17 días (Tablas II y III). Usamos también este método durante la evolución del tratamiento indicado. Es conveniente subrayar que, si bien la temperatura basal nos muestra el efecto termogénico de la progesterona, se ha demostrado relativamente mala correlación entre la temperatura basal corporal y cifras de progesterona circulante (7) y no es un método que nos permita evaluar variaciones de progesterona sérica.

En cuanto a los dosajes de FSH y LH, no fueron de mayor utilidad; sólo pudimos realizarlos en 22 pacientes y en una o dos oportunidades en un mismo

Tabla II

Insuficiencia Lútea - Procedimientos Diagnósticos
H. A. L. 1991

| Tipo de procedimiento | No. Pacientes | % |
|-------------------------|---------------|-----|
| Biopsia de Endometrio | 29 | 100 |
| Temperatura Basal | 29 | 100 |
| Progesterona Plasmática | 22 | 75 |
| FSH y LH | 22 | 75 |
| Prolactina | 16 | 73 |
| Seguimiento Ecográfico | 12 | 34 |

Tabla III

Insuficiencia Lútea – H. A. L. 1991
Resultado de las pruebas

| Procedimientos | No. | Resultados | No. |
|----------------------------|-----|---|---------|
| 1. Biopsia | 29 | Endometrio Retardado Maduración irregular | 26 3 |
| 2. Temperatura Basal | 29 | Bifásica (normal) Bifásica (corta*) | 8 21 |
| 3. Progesterona Plasmática | 22 | Menor a 5 ng6ml Mayor o Igual a 5 ng/ml | 9 13 |
| 4. FSH | 22 | Normal Ligeramente baja | 19 3 |
| 5. LH | 22 | Alta Normal | 2 20 |
| 6. Prolactina | 16 | Alta (≥ 25 ng/ml) Normal (< 25 ng/ml) | 5 11 |
| 7. Seguimiento Ecográfico | 12 | Alteración del crecimiento folicular | 5 |

* Fase lútea corta = ≥ 11 días

ciclo (Tabla III). Sherman y Korenman (14) reportan disminución de las cifras medio foliculares de FSH, mientras que Soules y colaboradores (15) reportan un incremento significativo en la frecuencia de pulsos de LH con disminución de la amplitud de los mismos en fase folicular temprana en casos de deficiencia de fase lútea. Se ha postulado que ciertas anomalías que ocurren durante la foliculogénesis ocasionaban subsecuente disfunción de la fase lútea (16, 17) aunque los estudios no son concluyentes.

El dosaje de progesterona ofrece problemas pues es secretada de manera pulsátil en primates y en humanos, por lo que las mediciones aisladas podrían no ser un adecuado marcador de actividad luteínica. Así, el valor mínimo de progesterona sérica a mitad de la fase lútea aceptado como normal oscila entre 5 y 15 ng/ml (12), mientras que otros autores recomiendan medir por lo menos 3 valores de progesterona en fase mesolútea (18). Mediciones más frecuentes de progesterona con el objeto de determinar la curva integrada de secreción de progesterona en fase lútea no están indicadas en la práctica clínica y se utilizan solo con criterios de investigación. En nuestro trabajo medimos progesterona plasmática el día 7 de la fase secretoria (una medición) o en los días 5 y

9 de la fase secretoria (dos mediciones), encontrando valores menores de 5 ng/ml en 23% de nuestras pacientes (Tabla III).

En 16 pacientes se realizó medición de prolactina en sangre, encontrando niveles discretamente altos (25 a 40 ng/ml) en 4 pacientes. Se ha postulado que niveles sistemáticamente altos de prolactina resultan en deficiencia luteal (19).

En relación al tratamiento (Tabla IV), 16 pacientes recibieron citrato de clomifeno del 5to. al 9no. día del ciclo en dosis de 50 a 100 mg/día, lográndose 4 gestaciones a término, tasa de embarazos similar a lo reportado por otros autores (11, 20). En 4 pacientes con niveles medianamente altos de prolactina se empleó bromocriptina, obteniéndose 2 gestaciones. Se requieren adecuados estudios prospectivos doble ciego para evaluar la eficacia de la bromocriptina en el tratamiento de la deficiencia luteal hiperprolactinéica (19).

Tabla IV

Insuficiencia Lútea – H. A. L. 1991
Gestaciones Post-tratamiento

| Tipo de tratamiento | No. Pacientes | Gestaciones |
|-------------------------|---------------|-------------|
| Clomifeno | 16 | 4 |
| Clomifeno + HCG | 2 | 1 |
| Bromocriptina | 4 | 2 |
| Progesterona Inyectable | 7 | 2 |
| Total | 29 | 9 |

Se empleó progesterona inyectable (caproato de 17 hidroxiprogesterona) en 7 pacientes, 3 de ellas con historia de pérdida temprana de gestaciones, obteniéndose 2 gestaciones a término (28%). En nuestro medio no disponemos de progesterona en supositorios con los cuales se ha reportado una tasa de embarazos de 35 a 50% (9, 10).

En nuestra experiencia, tenemos la desventaja de que la mayor parte de las mujeres infértiles estudiadas tienen además uno o más problemas orgánicos asociados, lo que se traduce en una relativamente baja tasa de embarazos. Creemos que el diagnóstico de deficiencia a fase lútea exige mucho cuidado y minuciosidad y debe ser un factor a tener siempre presente en el estudio de la mujer infértil.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Jones G. E. S.: Some newer aspects of the management of infertility. *Jama* 1949; 141:1123.
2. Andrews, W. C.: Luteal phase defects. *fertil Steril* 1979; 32:501.
3. Bettendorf, G.: Corpus luteum insufficiency - the normal infertile couple. *Infertility - Vaclav Insler, B. Linenfeld* 1986; 339-341.
4. Nakajima, S. J., Gibson, M.: Fisiopatología de la insuficiencia luteínica en la reproducción humana. *Clin obstet Ginec* 1991; 1:161-168.
5. Noyes, R. W., Hertig, A. T., Rock, J.: Dating the endometrial biopsy. *fertil Steril* 1950; 1:3-25.
6. Olive, L. D.: Prevalencia y epidemiología de la deficiencia de fase luteínica en mujeres normales e infecundas. *Clin Obstet Ginec* 1991; 1:151-158.
7. Annos, T., Thompson, I. E., Taymor, M. L.: Luteal phase deficiency and infertility: difficulties encountered in diagnosis and treatment. *Obstet Gynecol* 1980; 55:705.
8. Rosenfeld, A.: Diagnosis of luteal phase. *Obstet Gynecol* 1988; 56:193.
9. Wentz, A. C., Herbert, C. M., Maxson, W. S., Garner, C. H.: Outcome of progesterone treatment of luteal phase inadequacy. *Fertil Steril* 1984; 41:856-862.
10. Soules, M. R., Wiebe R. H., Aksel, S., Hammond, C. B.: The diagnosis and therapy of luteal phase deficiency. *fertil Steril* 1977; 28:1033.
11. Downs, K. A., Gibson, M.: Clomiphene citrate therapy for luteal phase defect. *Fertil Steril* 1983; 39:34-38.
12. Mc Neely, M. J., Soules, M. R.: The diagnosis of luteal phase deficiency: a critical review. *fertil Steril* 1988; 50:1.
13. Ying, Y. K., Walters, C. A., Kuslis, S. Lin, J. T., Daly, D. C., Riddick, D. H.: Prolactin production by explants of normal, luteal phase defective, and corrected luteal phase defective late secretory endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151:801-804.
14. Sherman, B. M., Korenman, S. G.: Measurement of plasma LH, FSH, estradiol and progesterone in disorders of the human menstrual cycle: the short luteal phase. *J. Clin Endocrinol Metab* 1974; 38:89.
15. Soules, M. R., Clifton, D. H., Cohen, N. L., Bremner, W. J., Steiner, R. A.: Luteal phase deficiency: abnormal gonadotropin and progesterone secretion patterns. *J Clin Endocrinol metab* 1989; 69:813-820.
16. Dizerega, G. S., Hodgen, G. D.: Luteal phase dysfunction infertility: a sequel to aberrant folliculogenesis. *Fertil Steril* 1982; 35: 489.
17. Balasch, J., Creus, M., Vanrell, J. A.: Luteal function after delayed ovulation. *Fertil Steril* 1986; 45:342-344.
18. Abraham, G. E., Maroulis, G. B., Marshall, J. R.: Evaluation of ovulation and corpus luteum function using measurements of plasma progesterone. *Obstet Gynecol* 1974; 44:522.
19. Michel, P. S., Dizerega, G. S.: hyperprolactinemia and luteal phase dysfunction infertility. *Obstet Gynecol Surv* 1983; 38:248-254.
20. Quagliarello, J., Weiss, G.: Clomiphene citrate in the management of infertility associated with shortened luteal phases. *Fertil Steril* 1979; 31:373-377.