



## Ginecología y Obstetricia

© Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología

**Ginecol. obstet.** 1995; 41 (2): 47-50

### Alternativa terapéutica en gestantes con el diagnóstico de insuficiencia lútea

NILO LOAYZA

#### Introducción

La insuficiencia lútea es una causa conocida de infertilidad (abortos tempranos). El objetivo del presente trabajo es ofrecer una alternativa terapéutica a pacientes gestantes portadoras de insuficiencia lútea. El tratamiento ideal debería de ser a base de progesterona químicamente pura, de la cual carecemos en nuestro medio. Los progestágenos, que constituirían la alternativa terapéutica, son conocidos actualmente de tener efectos luteolíticos.

La función del cuerpo lúteo en el humano puede ser definida en términos de cantidad y duración de la síntesis esteroideogénica de progesterona y estrógenos. Estas dos hormonas reflejan la actividad de diferentes tipos celulares a nivel del cuerpo lúteo y se ha observado que ellos pueden variar independientemente durante la fase lútea.

La evidencia histoquímica indica que las células de la teca en el folículo y las células tecaluteinizadas del cuerpo lúteo son responsables de la síntesis de estrógenos y que las células de la granulosa luteinizadas son responsables de la síntesis de progesterona. Durante la fase folicular, las células de la granulosa son histoquímicamente inactivas para el esteroide 3  $\beta$ -ol-deshidrogenasa, mostrando actividad únicamente después que ocurrió la luteinización.

La insuficiencia anormal lútea es por definición una función ovárica con inadecuada producción de progesterona por el cuerpo lúteo. Esto puede manifestarse por una depresión de la función esteroideogénica, tanto en cantidad como duración.

Se observa mayor frecuencia de insuficiencia lútea en pacientes abortadoras habituales, mujeres mayores de 35 años, hiperprolactinemia y en pacientes a quienes se indujo la ovulación con citrato de clomifeno o con FSH.

#### Material y Métodos

Se estudió 56 pacientes del Centro de Fertilidad Humana en el período comprendido entre 1983 y 1993, con el diagnóstico de insuficiencia lútea y gestación.

En la anamnesis se investigaba antecedentes como:

- Ciclo de duración menor a 25 días.
- Historia de abortos del primer trimestre.

El número de gestaciones previas variaban de:

- \* Ninguna gestación previa      2 pacientes
- \* 1 a 3 gestaciones previas      10 pacientes



- \* 4 a 6 gestaciones previas 37 pacientes
- \* 7 a 9 gestaciones previas 7 pacientes

En todas las pacientes el diagnóstico se estableció por:

- Curva de temperatura basal.
- Monitorización de moco cervical (los días 7, 9, 11, 13, 15, 17 y 21 del ciclo).
- Citología vaginal seriada (los días 7, 9, 11, 13, 15, 17 y 21 del ciclo).
- Biopsia de endometrio (23 días del ciclo).

Además:

- En 8 pacientes se hizo determinaciones de FSH, LH y prolactina los días 7, 14 y 21 del ciclo y progesterona plasmática en la última muestra.
- En otras 8 pacientes se determinó pregnadiol urinario los días 21 y 22 del ciclo.
- En 40 pacientes se hizo estudios ecográficos.

De las 56 pacientes, tenían el diagnóstico de:

Esterilidad		8 pacientes
	- Primaria	2 pacientes
	- Secundaria	6 pacientes
Infertilidad		48 pacientes
	- Primaria	30 pacientes
	- Secundaria	18 pacientes

En las pacientes que cursaban con esterilidad, se encontró el antecedente de ciclos menores de 25 días:

- En las dos pacientes con esterilidad primaria.
- En 4 de las 6 pacientes con esterilidad secundaria.

En las pacientes que cursaban con infertilidad, se encontró que el antecedente de aborto a repetición del primer trimestre estuvo presente:

- En 12 de las 30 pacientes con infertilidad primaria.
- En 15 de las 18 pacientes con infertilidad secundaria.

La curva de temperatura basal fue sospechosa del diagnóstico de insuficiencia lútea en 40 pacientes (71,4%), basado en el acortamiento de la fase lútea (menos de 12 días). La monitorización del moco cervical y de la citología vaginal seriada dió datos de hipoposterogenismo en 31 pacientes (55,3%). La biopsia de endometrio fue diagnóstica en 52 pacientes (92,8%).

Las gonadotropinas (FSH y LH) estuvieron por debajo de los valores normales en todas las pacientes y en 5 de las 8 pacientes (62,5%) estuvo por encima de los valores normales.

Las determinaciones de progesterona y pregnandiol en todas las pacientes que se les realizó el estudio resultaron por debajo de los valores normales.

La ecografía no aportó mayores luces en las pacientes a quienes se le diagnosticó insuficiencia lútea, dado que no se observó diferencia significativa en el tamaño de los folículos, cuando se les comparó con el de mujeres con ciclos normales.



## Resultados

El embarazo se consiguió:

- Previa inducción con:
  - Citrato de clomifeno en 28 pacientes.
  - HMG + HGG en 8 pacientes.
- Espontáneamente en 20 pacientes.

De las 28 pacientes que consiguieron gestación previa inducción con citrato de clomifeno:

- 3 lo consiguieron en el primer mes de tratamiento.
- 10 entre 1 y 3 meses de tratamiento.
- 15 entre 4 y 12 meses de tratamiento.

De las 8 pacientes que se embarazaron con HMG + HGG:

- 3 lo consiguieron en los 3 primeros meses de tratamiento.
- 5 entre los 4 y 8 meses de tratamiento.

Para el mantenimiento de la gestación se administró gonadotropinas coriónicas (HGG) a dosis de 10000 UI cada 10 días por vía intramuscular hasta completar las 13 primeras semanas de gestación. El modelo del inicio de la terapéutica fue:

- En 36 pacientes inmediatamente después de diagnosticada la gestación.
- En 20 pacientes al momento de aparición del dolor y/o sangrado vaginal.

Las pacientes que iniciaron el tratamiento inmediatamente después de diagnosticada la gestación permanecieron asintomáticas durante el tiempo del tratamiento y sus embarazos evolucionaron normalmente.

Del grupo de las pacientes que iniciaron el tratamiento después de la aparición del dolor y/o sangrado, los síntomas desaparecieron en el 100% de los casos durante los 7 días siguientes a la primera aplicación de HGG, permaneciendo asintomáticas durante el resto del tratamiento y sus embarazos evolucionaron normalmente.

Las gestaciones concluyeron en:

- Parto eutócico: 45 pacientes.
- Parto instrumentado: 3 pacientes.
- Cesárea: 8 pacientes.

La causa de las cesáreas fue siempre de naturaleza obstétrica.

- Desproporción céfalo pélvico: 5 pacientes.
- Iterativa: 1 paciente.
- Desprendimiento prematuro de placenta: 1 paciente.
- Placenta previa central total: 1 paciente.

El peso de los productos varió:

- De 1501 a 2500 g 4 casos
- De 2501 a 4200 g 42 casos
- Más de 4200 g 10 casos

El sexo de los productos fueron:

- Masculino 25 casos
- Femenino 31 casos



## Comentario

El primer trabajo sobre insuficiencia lútea que apareció publicado en el mundo fue en 1949<sup>33</sup>. Desde esa fecha hasta la actualidad hemos aprendido a entender la fisiopatogenia del proceso, caracterizado por una FSH preovulatoria baja, con un desarrollo folicular anormal y una subsecuente y "aparente adecuada" luteinización, lo que clínicamente se traducía fundamentalmente en problemas de infertilidad por abortos tempranos (primer trimestre) a repetición. Estos abortos se debían a la deficiencia de progesterona, que ocasionabacualquiera de los siguientes mecanismos:

- \* Alteración del transporte del huevo a través de la trompa.
- \* Alteración de la motilidad uterina, lo que impedía una adecuada implantación.
- \* Alteración del endometrio, impidiendo una adecuada nidación.

Sin embargo, a la par del amplio conocimiento teórico del problema, no había un tratamiento óptimo para el mismo en nuestro mundo científico.

Sabemos que si bien, el número de casos que actualmente presentamos no es significativo desde el punto de vista estadístico, además de la falta de un grupo de control, creemos, que el tratamiento propuesto llena un vacío en la terapéutica de este tipo de pacientes.

Como decíamos al inicio del trabajo, el tratamiento ideal debería ser a base de progesterona, de la cual carecemos. Además se tendría que administrar en cantidades importantes durante un tiempo prolongado, lo que, de acuerdo a los conocimientos fisiológicos actuales, podría originar un "efecto paradójico" ya que provocaría una retroalimentación negativa sobre sus propios receptores endometriales, lo que obviamente volvería al endometrio incapaz de sostener la nidación.

Otra alternativa terapéutica, bastante utilizada tiempo atrás, pero en la actualidad completamente abandonada, es el empleo de los progestágenos sintéticos. Estos están descartados por ser luteolíticos (demostrado por Johanson en 1972) y además por sus propiedades androgénicas, lo que originaría una diferenciación anómala de las gonadasfetales o de los tejidos sexuales accesorios durante la vida intrauterina.

Nosotros sabemos que la HCG al igual que la LH son glucoproteínas que estimulan la producción de progesterona por el cuerpo lúteo. Además, conocemos que, en la fisiopatogenia de la insuficiencia lútea, se describe tres niveles:

- a. Probable disminución de los receptores a la HGG en las células de la granulosa luteinizada.
- b. Disminución de la secreción de progesterona por dichas células.
- c. Inadecuados niveles de HCG estimulantes.

Por lo anterior, podemos concluir que nuestro tratamiento es fisiológico, en tanto que tiene la finalidad de estimular la función del cuerpo lúteo, para que este mismo produzca su propia progesterona en cantidades apropiadas para mantener la gestación.

Además, a partir de la séptima semana, es muy probable que también sean estimulados los receptores placentarios a la HGG con la misma finalidad ("cambio lúteoplacentario"). Quedaría el grupo de pacientes con probable disminución de los receptores a la HGG en las células de la granulosa luteinizadas, que no deberían responder a nuestra terapia.



## Referencias Bibliográficas

1. Acosta A. Infertilidad. 1991, pág 54.
2. Adashi E. Prolactin as an inhibitor of granulosa cell luteinization, implication for hyperprolactinemia-associated luteal phase dysfunction. *Fertil Steril.* 1987, 48: 131.
3. Aksel S. Sporadic and recurrent luteal phase defects in cyclic women: comparison with normal cycles. *Fertil Steril.* 1980, 33: 372.
4. Balasch J. The endometrial biopsy for diagnosis of luteal phase deficiency. *Fertil Steril.* 1985, 44:669.
5. Balasch J. Dhydrogesterone treatment of endometrial luteal phase deficiency after ovulation induced by clomiphene citrate and human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril.* 1983,40:469.
6. Corenblum B. Prolactin hypersecretion and short luteal phase defects. *Obstet Gynecol.* 1976, 47:4, 486.
7. Coulam CB. Ultrasonic evidence for luteinization of unruptured preovulatory follicles. *Fertil Steril.* 1982, 37: 524.
8. Dizegga G.S. Folliculogenesis in the primate ovarian cycle. *Endocr. Rev.* 1981. 2:27.
9. Downs KA. Clomiphene citrate therapy for luteal phase defect. *Fertil Steril.* 1983, 39:2, 34.
10. Fraser IS. Manifestaciones clínicas y efectos en los órganos terminales relacionados con la liberación anormal de gonadotropinas. *Clinic Obstet.* 1976, 3:591.
11. Friciman S. Clinical significance of the short luteal phase. *Excerpta Medica. VIII World Congress of Gynec. and Obstet.* 1976.
12. Hammond NG. Clomiphene citrate in the management of infertile women with low luteal phase progesterone levels. *J Obstet Gynecol.* 1982, 59:275.
13. Huang KE. The primary treatment of luteal phase inadequacy: Progesterone versus clomiphene citrate. *Am J Obstet Gynecol.* 1986, 155:824.
14. Israel S. Diagnosis and treatment of menstrual disorders and sterility. Ed 5, New York, 1967.
15. Johanson E. Depression of the progesterone level in women treated with synthetic gestagens after ovulation. *Acta Endoc.* 1971, 68:779.
16. Jones GS. An evaluation of etiologic factors and therapy in 555 private patients with primary infertility. *Fertil Steril.* 1962, 13:398.
17. Jones GS. Corpus luteum abnormalities. *Progress in Infertility.* 1968,299.
18. Jones GS. Histochemistry as a guide for interpretation of cell function. *Am J. Obstet Gynecol.* 1968, 100:76.
19. Jones GS. Luteal phase insufficiency. *Clin Obstet Gynecol.* 1970, Jan 257.
20. Jones GS. Serum progesterone values in the luteal phase defects. Effect of chorionic gonadotropin. *Obstet Gynecol.* 1974, 44:26.
21. Jones GS. The luteal phase defects. *Fertil Steril.* 1976, 27:4351.
22. Lenton E. Otros trastornos de la ovulación. *Ginecol Obstet Temas actuales.* 1976, 3:2. 313.
23. Marshall J. *Brit J. Med* 1963, 1:102.



24. Morris JM. Compounds interfering with ovus implant and development. Am. J. Obstet Gynecol 1966, 96:804.
25. Noyes R. Dating the endometrial biopsy. Fertil Steril, 1950.
26. Olive DL. Twenty four hour progesterone and luteinizing hormone profiles in the midluteal phase of the infertile patient: Correlation with other indicators of luteal phase insufficiency. Fertil Steril 1989, 51:4, 587-592.
27. Pérez R. The relationship of the corpus luteum and the endometrium in fertile patients. Fertil Steril. 1981, 35:423.
28. Potuondo JA. The corpus luteum in fertility patients found during laparoscopy. Obstet Gynecol- 1982,37:196.
29. Quagliarello J. Clomiphene citrate in the management of infertility associated with shortened luteal phases. Fertil Steril. 1979, 31:4373.
30. Riddick DH. Luteal phase dysfunction. Contemp. Ob/Gyn. 1987,71-81.
31. Rosenfeld DL. Diagnosis of luteal phase inadequacy Obstet Gynecol. 1980, 56:193.
32. Seppala M. Hyperprolactinemia and luteal insufficiency. Lancet. 1976, 7953:229.
33. Soules MR. Diagnosis and therapy of luteal phase deficiency. Fertil Steril. 1977, 28:10, 1033.
34. Strott Ch A. The short luteal phase. J Clin Endoc, 1970, 246.
35. Vande Wiele R. Mechanisms regulating the menstrual cycle in women. Rec. Prog. Horm. 1970, 26:63.
36. Witten BI. The endometrial biopsy as guide to management of luteal phase defect. Fertil Steril. 1985,44:4, 460.
37. Wyss HI. Prolactin induced luteal insufficiency. Excerpta Medica. VIII World Congress Gynecol, and Obstet, 1976.
38. Zacur HA. Plasma dopamine beta-hydroxylase activity and norepinephrine level during the menstrual cycle. Am J Obstet Gynec. 1978,1302, 148.