

11213 7
24



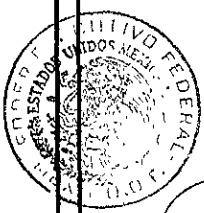
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O. D

EFICACIA DE LA PROMEGESTONA EN LA FASE LUTEA DEFICIENTE

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO ESPECIALISTA EN
ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION
P R E S E N T A :
DRA. MARIA SARA SANTOS ACEVES

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO DESCENTRALIZADO



DIRECCION DE ENSEÑANZA

TUTORES DE TESIS: DR. GUILLERMO FANGHANEL SALMON
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA
DRA. EULALIA VALDEZ LIAS
MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA

HGM

Organismo Descentralizado

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

275857

MEXICO, D. F. 1999.



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D

EFICACIA DE LA PROMEGESTONA EN LA FASE LUTEA DEFICIENTE

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO ESPECIALISTA EN
ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION

PRESENTA
DRA. MARIA SARA SANTOS ACEVES

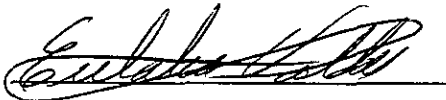
TUTORES DE TESIS.
DR. GUILLERMO FANGHANEL SALMON
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA

DRA. EULALIA VALDEZ LIAS
MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA.

MEXICO, D.F. 1999



TUTOR DE TESIS
DR. GUILLERMO FANGHANEL SALMON
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.



TUTOR DE TESIS
DRA. EULALIA VALDEZ LIAS
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.

AGRADECIMIENTOS:

A TODOS MIS PROFESORES DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGIA.

AL PERSONAL DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.

A LOS PACIENTES DE ESTE HOSPITAL

INDICE

RESUMEN.	1
I) INTRODUCCION Y MARCO TEORICO	2
A) CICLO MENSTRUAL NORMAL	2
- Cambios Hormonales durante el ciclo menstrual	2
- Mecanismos de Regulación de secreción hormonal	4
- GnRH en la regulación del ciclo menstrual	6
- Sangrado uterino disfuncional no ovulatorio	7
B) DEFECTO DE FASE LUTEA	8
- Métodos usados para el diagnóstico de fase lútea deficiente	11
1) Métodos clínicos diagnósticos	11
a) Duración de la fase lútea	11
b) Gráfica de temperatura corporal basal	12
2) Ultrasonografía	13
3) Mediciones de progesterona sérica	14
4) Mediciones de prolactina sérica	15
5) Biopsia endometrial	16
6) Otras técnicas diagnósticas	17
C) TRATAMIENTO	18
II) JUSTIFICACION	19
III) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
IV) HIPOTESIS	20
V) OBJETIVO	20
VI) METODOLOGIA	20
VII) ANALISIS DE RESULTADOS	24
VIII) ANALISIS ESTADISTICO	24
IX) ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD	24
X) RESULTADOS	25
XI) DISCUSION	26
XII) CONCLUSIONES	27
ANEXOS	28
BIBLIOGRAFIA	39

RESUMEN

La deficiencia de la fase lútea es causa de infertilidad en el 5% de las mujeres. Es diagnosticada hasta en un 20% de las pacientes con aborto recurrente.

Se realizó un estudio en 15 pacientes con fase lútea deficiente, diagnosticada por lo menos por con 3 parámetros tanto clínicos, como de laboratorio y gabinete. 3 pacientes se excluyeron, una por abandono del estudio, otra por Embarazo y la última por presentar efectos adversos al medicamento.

A las 12 pacientes restantes se les dió tratamiento durante 3 meses con promegestona 0.250 mg del día 16 al 25 del ciclo menstrual, este fármaco es un progestágeno utilizado en Europa, cuyas propiedades físico-químicas y biológicas son originadas de su actividad progestativa, teniendo actividad antiestrogénica, desprovisto de una composición androgénica, por lo que los efectos metabólicos adversos son menores en comparación con otros progestágenos.

Se analizó por método estadístico Kruskal-Wallis un puntaje asignado a las características evaluadas para realizar un análisis objetivo, se obtuvo un puntaje promedio al inicio del estudio de 12 ± 2 y un puntaje al final de 14.5 ± 2 , con una $p=0.01$, por lo que la mejoría encontrada se debe a los efectos benéficos del fármaco. De los 6 parámetros utilizados para confirmar fase lútea deficiente, en 4 de ellos se encontró una mejoría entre el 50 a 75% de las pacientes, en los otros 2 parámetros la mejoría fue mínima. Por lo que es un fármaco que ofrece grandes beneficios, comprobándose de esta manera la hipótesis.

INTRODUCCION Y MARCO TEORICO

A) CICLO MENSTRUAL NORMAL.

- **MENSTRUACION.** Es el sangrado de origen intrauterino que sale a través de la vagina, resultado de cambios hormonales cíclicos mensuales que se originan en el sistema Neuroendócrino.¹

Las mujeres tienen una función reproductiva con patrón cíclico entre la menarca y la menopausia. Esta función es reconocida por el sangrado menstrual²

La longitud del ciclo menstrual se calcula desde el primer día de sangrado y termina el día anterior a la siguiente descamación. Es dividido en dos partes: la fase folicular (proliferativa) y la fase lútea (secretora), separados por la ovulación¹.

En la fase folicular hay crecimiento y maduración de los folículos ováricos, uno de los cuales es destinado para la ovulación¹¹. La fase folicular empieza con el primer día del sangrado menstrual y termina en el día pico de LH durando entre 10 a 16 días, en promedio 14². La fase lútea persiste después de la ovulación (iniciando 36 hrs después de la ovulación), con duración de 14 ± 2 días y está asociada a la presencia de cuerpo lúteo en el ovario^{1,3}.

El estradiol y la progesterona secretados por el cuerpo lúteo induce proliferación y cambios secretorios en la glándulas endometriales. En ausencia de fertilización el cuerpo lúteo involucre entre 9 y 11 días después de la ovulación y declina el estradiol y la progesterona resultando en desprendimiento endometrial como flujo menstrual^{2,3}.

-**CAMBIOS HORMONALES DURANTE EL CICLO MENSTRUAL.** La primera fase (folicular) está caracterizada por niveles de FSH relativamente elevados y por niveles bajos de LH, estradiol y progesterona inhibida. La FSH estimula el crecimiento folicular e induce la aparición de receptores de LH en la célula de la granulosa, los cuales son requeridos para convertir androstenediona a estradiol (en las células de la teca).^{4,5} Los efectos combinados de FSH y LH estimulan la secreción de estradiol, la cual por medio de la fase folicular es secretada predominantemente por el folículo destinado a la ovulación.⁶ Los mecanismos exactos por los cuales se encuentra un folículo dominante activo en el momento en que muchos otros están atrésicos no es completamente entendido, pero la FSH tiene importancia en los primates^{3,5}

La supresión de FSH en plasma por estradiol exógeno durante la fase folicular, aplaza el desarrollo del folículo dominante y prolonga la fase folicular tanto en monos como en humanos. Grandes dosis de FSH administradas a mujeres o animales estimula a más de un folículo y se observan varios en desarrollo.

Los estrógenos actúan localmente en los ovarios y están involucrados en la maduración folicular iniciada por la FSH, además las células de la granulosa secretan proteínas reguladoras y han sido identificadas como inhibidores foliculares. Estas han sido llamadas proteínas reguladoras o inhibidoras de la maduración del ovocito.^{3,6,7}

Se ha postulado que estos ayudan a seleccionar el folículo dominante, produciendo atresia y falla folicular en la sobrevivida de folículos pequeños.

Durante la mitad de la fase folicular, el estradiol sérico incrementa rápidamente y suprime la secreción de FSH por una acción selectiva de la hipófisis. Esta reducción de FSH puede estar relacionada causalmente con la atresia folicular de los no dominantes. El incremento de estradiol en la fase folicular es importante en el desarrollo de la mitad del ciclo, porque aumenta la LH^{2,7}; El mecanismo por el cual el estradiol induce la descarga de LH, tiene tres explicaciones: ocasiona un incremento en la síntesis de LH-RH que a su vez estimula la síntesis de LH;³ estímulo directo en la hipófisis aumentando la liberación de gonadotropina y un efecto de facilitación en el mismo tejido a la acción de la hormona hipotalámica¹ El estradiol ejerce un efecto de retroalimentación positiva y aumenta la sensibilidad de LH a la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).³ La progesterona plasmática también aumenta y en forma similar puede aumentar la LH, en respuesta a la GnRH. En esencia, el sistema de señales Estradiol-Progesterona-Ovario es producido por la maduración del folículo inducido por la GnRH-LH-FSH².

Por acción de la LH, el folículo maduro expulsa un óvulo en un tiempo promedio de 16.5 hrs después del nivel pico^{1,5}; la LH persiste por 40 a 48 hrs e induce la ruptura del folículo maduro y subsecuentemente la liberación del óvulo, la cual ocurre entre 16 y 24 hrs después de que inicia el incremento de LH^{2,7}, el 95% de las mujeres ovulan de 9.5 a 25 hrs después¹. Concomitantemente con el incremento abrupto de LH, hay una disminución precipitada de estradiol y la secreción de progesterona aumenta. La disminución transitoria de estradiol puede permitir la liberación de FSH para producir un pequeño pico a medio ciclo. Después de la ovulación, el folículo luteinizado responde a la LH secretando progesterona, 17 OH progesterona, estradiol y estrona, y concentraciones plasmáticas de estas hormonas incrementan durante 7 y 8 días después de la ovulación².

El nivel de progesterona circulante aumenta después de la ovulación, junto con LH alcanzando su mayor valor a los 20 a 22 del ciclo; el estradiol se eleva nuevamente en esta fase con un patrón semejante al de la progesterona¹. Hay inhibición de la secreción de FSH y disminución del remanente de FSH durante la fase lútea. La LH parece ser esencial para la función normal del cuerpo lúteo. Si el óvulo es fecundado se implanta en el útero 6 días después; las funciones del cuerpo lúteo son mantenidas por la gonadotropina coriónica humana (hCG), pero en la ausencia de concepción se destruye a los 5 días, declinan los niveles plasmáticos de estradiol y progesterona en los días finales del ciclo^{1,2}.

El estímulo adecuado de FSH es importante en la iniciación del desarrollo folicular, esto también puede ser importante para determinar la función subsecuente del cuerpo lúteo^{6,8}; en mujeres con una baja producción de FSH se ocasionan alteraciones tanto en la producción de progesterona (fase lútea inadecuada) como en la duración de la misma (fase lútea corta). La caída de las hormonas ováricas permite un incremento en las gonadotropinas plasmáticas, particularmente FSH, la cual inicia el reclutamiento y maduración de los folículos ováricos en el próximo ciclo^{1,2}.

- MECANISMOS DE REGULACION DE LA SECRECION HORMONAL. El hipotálamo, la hipófisis y el ovario interactúan para llevar a cabo los cambios hormonales del ciclo menstrual¹. Estudios en animales demuestran que la GnRH es secretada de manera intermitente por el hipotálamo que a través del sistema porta-hipofisiario alcanza los gonadotropos, donde promueve la síntesis y liberación de FSH y LH^{1,2,5}.

La FSH tiene una vida media de aproximadamente 3 hrs y obscurece el patrón pulsátil. La frecuencias de pulsos de LH varían durante diferentes estadios del ciclo. En la fase folicular los pulsos de LH son constantes en amplitud y ocurren con una frecuencia de 1 a 2 hrs. LA frecuencia de pulsos es lenta (cada 2 a 6 hrs) durante la fase lútea y la amplitud es más variable².

Se han postulado la existencia de dos centros hipotalámicos en el estudio de mamíferos inferiores, que regulan la producción de LH-RH; el Tónico encargado de los niveles en etapa folicular y lútea, y el cíclico responsable de la descarga ovulatoria.

El mecanismo de acción de la GnRH sobre los gonadotropos parece depender de dos vías. Una que ocurre durante los primeros minutos o segundos después de su unión al receptor de membrana, estimulando los canales de calcio y aumentando los niveles intracelulares del mismo; simultáneamente estimula el rompimiento del polifosfoinositol para generar diacil-glicerol y trifosfato de inositol, que son importantes mediadores en la activación de la enzima proteínacina C y moviliza Ca^{++} respectivamente. La activación del sistema AMPc puede ser secundario a la elevación de Ca^{++} intracelular y ocasionar efectos tróficos más lentos de GnRH como regulador de sus propios receptores que correspondería a un camino secundario¹

Las gonadotropinas son glicoproteínas compuestas por dos subunidades: alfa y beta. Las células foliculares tienen receptores específicos para ellas en su membrana que responden a su unión activando el sistema de Adenilato ciclase y/o aumento del diacil-glicerol para producir mensajeros intracelulares y un aumento generalizado de proteínas.

El receptor para LH/hCG es una proteína transmembrana oligomérica, unida en forma no covalente con uno o varios péptidos. La mayor parte del receptor se encuentra en la porción extracelular y es un sustrato de la proteínacina dependiente de AMPc¹.

Los receptores a LH en las células granulosas aparecen en la etapa tardía de la fase folicular y es por ello que únicamente el folículo maduro, libera un óvulo en respuesta a una descarga de LH o hCG exógena. La producción de estradiol y progesterona dependen casi exclusivamente de LH¹.

En la fase folicular tardía los niveles de estradiol incrementan y los de FSH disminuyen, mientras que la LH es estable o se incrementa. La administración de estradiol exógeno en este estadio del ciclo reduce la FSH plasmática sugiriendo que una retroalimentación de estradiol es más importante en reducir la secreción de FSH⁵. Los pulsos de LH frecuentemente incrementan por más o menos un pulso por hora durante la fase folicular avanzada y probablemente estimula la secreción de estradiol por maduración del folículo.

Los mecanismos involucrados en el incremento de frecuencia de pulsos de LH en humanos son inciertos, pero cambios similares se han observado y al parecer son consecuencia de la liberación de estradiol⁶. La medición directa de GnRH de sangre portal en ovejas después de administrar estradiol induce un incremento masivo en la secreción de los niveles de GnRH continuamente elevados a través de oleaje persistente⁹. La ovulación al medio ciclo de LH puede ser inducido por la administración de amplios pulsos constantes de GnRH para primates y humanos con

deficiencia de GnRH, pero la magnitud de la secreción de LH usualmente disminuye espontáneamente. La LH induce luteinización de las células de la granulosa y cambios agudos de la esteroidogénesis a favor de la secreción de progesterona. La duración de LH persistente es probablemente limitada por una combinación de factores. La disminución de estradiol, resulta en disminución de respuesta de LH a GnRH y la progesterona no es efectivamente mantenida en respuesta a la ausencia de estradiol. Hay reducción de amplitud de secreción pulsátil de LH y también refleja la reducción de la desensibilización del gonadotropo después de la frecuencia rápida prolongada o estimulación continua de GnRH.

- **GnRH EN LA REGULACION DEL CICLO.** La regulación del ciclo menstrual normal consiste en series complejas de interacciones entre el hipotálamo, la hipófisis y los ovarios. Cambios en el patrón de secreción de GnRH parecen jugar un papel importante. El reclutamiento y la maduración son iniciados por la FSH, la cual es secretada en respuesta a la fase lútea tardía.

El estradiol secretado por los folículos maduros inhibe selectivamente la secreción de FSH y estimula el incremento en los pulsos y frecuencia de GnRH durante la fase folicular⁶. La curva de incremento plasmático de LH, estimula la secreción de estradiol por el folículo dominante a la mitad del ciclo, el aumento de LH resulta de un incremento en la frecuencia de secreción de GnRH, la cual es variable. Los pulsos de GnRH no liberan FSH (inhibida por la alta concentración de estradiol en plasma) y la hipófisis provee el mantenimiento de FSH.

La falla en la progesterona permite incremento en la frecuencia de pulsos de GnRH, lo cual ahora afecta la secreción de FSH porque el estradiol y los niveles inhibitorios son bajos.

Muchos ciclos de ovulación han sido inducidos con GnRH exógeno, la dosis de GnRH ha sido suprafisiológica y ésta puede hacer no necesarios los cambios en la frecuencia de estimulación de GnRH

La administración de GnRH a frecuencias rápidas en la fase lútea adelanta la deficiencia del desarrollo folicular y la función del cuerpo lúteo en los ciclos subsecuentes, tal vez una consecuencia del inadecuado atraso de la secreción de FSH lútea. Los cambios de patrón de secreción de GnRH durante el ciclo y un incremento de la frecuencia durante la fase folicular con fase lútea lenta, son similares a los cambios de secreción de GnRH como ocurre durante la maduración puberal⁷.

En las niñas púberes, la amplitud de los pulsos de LH es baja (por interferencia de GnRH) y los pulsos ocurren infrecuentemente cada 3 ó 4 hrs con un menor aumento durante el sueño. La maduración puberal es iniciada por amplificación marcada de la secreción de GnRH durante el sueño ¹⁰. La frecuencia incrementada de GnRH ocurre en púberes niñas, por encima de las prepúberes; tiene un mecanismo similar para el incremento en la frecuencia como ocurre en la progresión de la fase lútea para la fase folicular en ciclos ovulatorios ¹¹.

La respuesta de FSH a GnRH en la fase lútea temprana es un retraso de la fase folicular, pero disminuye a medida que se incrementa la respuesta a LH en la fase folicular tardía.

La capacidad para liberar GnRH con una rápida frecuencia (un pulso por hora) es requerida en la pubertad (datos sugieren que la frecuencia rápida de secreción esta presenta "in útero"), esto es necesario para el evento de desarrollo del ciclo ovulatorio. Una rápida frecuencia de secreción de GnRH es necesaria para permitir un aumento de estradiol en respuesta a LH. Un importante evento en la génesis de la oleada de LH. La fase lútea puede ser vista cuando los esteroides ováricos inhiben la liberación de GnRH en un patrón, esto no es óptimo para la secreción de LH, pero permite continuar la síntesis de FSH para estimular la próxima "ola" de desarrollo folicular².

- SANGRADO UTERINO DISFUNCIONAL NO OVULATORIO

- SANGRADO IDIOPATICO.

En muchas mujeres no se han identificados anormalidades de la actividad ovárica; es probable que exista un defecto local en el mecanismo por el cual el endometrio es "programado" para la menstruación. Cuando el endometrio en mujeres con excesivo sangrado menstrual es incubado "in vitro", disminuye la síntesis de prostaglandinas como en mujeres con pérdida normal. Además las PGE₂ y PGI₂ inducen vasodilatación e inhibición de la agregación plaquetaria y son producidos en relación a la PGE alfa₂ que es vasoconstrictor.

Los mecanismos bioquímicos responsables para los cambios en la biosíntesis de prostaglandinas son desconocidos, pero esto da alguna razón de la reducción del sangrado después del tratamiento con inhibidores de la biosíntesis de prostaglandinas².

B) DEFECTOS DE FASE LUTEA

La fase lútea del ciclo menstrual normal es caracterizada por secreción de progesterona por el cuerpo lúteo; la progesterona actúa para estimular la maduración de las glándulas endometriales (cambio secretor) y transforma el estroma endometrial proporcionando las bases hormonales para la implantación del embrión ¹².

La entidad clínica de FASE LUTEA DEFICIENTE es considerada cuando se presenta en forma recurrente ^{14,13}, la inadecuada transformación secretora del endometrio que resulta de secreción deficiente de progesterona ovárica o posiblemente a un defecto uterino intrínseco ^{13,15}; la primera descripción fue en 1949 por Jones como una causa de infertilidad y aborto recurrente. Algunos autores consideran que la Fase Lútea Deficiente es diagnosticada en un 3 a 20% de las pacientes con aborto recurrente ^{16,17}, otros consideran que es la causa de infertilidad en un 5% de las mujeres ^{17,18}.

Se presenta en forma más frecuente en mujeres de 18 a 24 años y entre los 40 a 50 años ¹.

Se ha reportado que ocurre en un 20 a 50% en mujeres tratadas con citrato de clomifeno ¹⁶. Sin embargo, la verdadera incidencia de defecto de la fase lútea es difícil de determinar por la variación en los criterios diagnósticos, la relativa falta de precisión de la fecha endometrial y la falta de un claro entendimiento de la variación normal de la histología endometrial y la función de la fertilidad femenina ¹⁶.

Los defectos de la fase lútea no presentan síntomas característicos, a excepción de los abortos recurrentes ¹⁶.

Se han descrito diversos tipos de defectos de la fase lútea:

1. Endocrinológicamente un endometrio fuera de fase.
2. Desarrollo anacrónico de las glándulas endometriales y estroma.
3. Endometrio con fase lútea corta (menos de 10 días)

Esto es asumido como un retraso en el desarrollo cronológico en el endometrio y estroma glandular defectuoso para la fertilidad al oponerse a la implantación ¹⁶.

Se cree que la disfunción de la fase lútea es resultado de desórdenes de secreción de gonadotropina, que causa pobre desarrollo folicular y reduce el desarrollo de células de la granulosa, con lo cual disminuye la secreción de progesterona y reduce la maduración endometrial durante la fase lútea ^{15,18}

Interferencias experimentales con el perfil de estimulación gonadotrópica durante la fase folicular del ciclo usando agonistas de GnRH o preparados de fluido folicular ordinario, han mostrado interferencia con la secreción de progesterona durante la fase lútea ¹⁹. Otras tenían después foliculogénesis normal, la secreción de progesterona fue también disminuyendo por interferencia con el soporte gonadotrópico durante la fase lútea media por la administración de antagonistas de GnRH e interferencia con la secreción pulsátil de LH.

Otros mecanismos potenciales de Fase Lútea Deficiente pueden incluir anomalías de la frecuencia de pulsos de LH durante la fase folicular ¹⁵. Es claro que anomalías de la fase lútea y/o folicular pueden producir Fase Lútea Deficiente.

Se ha implicado también a la inhibina en este efecto, la inhibina es un glucoproteína la cual tiene un papel importante en la regulación de la liberación de FSH. Es producida por las células de granulosa bajo influencia de la FSH y por las células lúteas del ovario humano. Puede también tener un papel local en el ovario. Es secretada por el folículo roto y el cuerpo lúteo; se ha hipotetizado que disminuyen los niveles circulantes de inhibina en la fase folicular o en la fase lútea del ciclo en esta patología ^{14,20}. Se han detectado receptores endometriales citosólicos en el defecto de la fase lútea.

Los estrógenos y progesterona regulan la distribución de los receptores esteroideos del endometrio. Una inadecuada foliculogénesis puede resultar de una inadecuada estimulación gonadotrópica de los ovarios ocasionando una pobre luteinización de la células de la granulosa y disminución de la fase lútea y de los niveles de progesterona. Sin embargo niveles normales de progesterona pueden ser encontrados en la presencia de maduración endometrial anormal.

Un defecto localizado en el órgano final de los receptores esteroideos endometriales puede ser responsable de la aparente falta de respuesta prostestacional ¹².

Recientes estudios sugieren que el componente citosólico puede actualmente residir en el núcleo celular. Sin embargo, la medición del receptor nuclear se da por la presencia del receptor activado al interactuar directamente con la cromatina nuclear.

La significativa reducción de receptores nucleares PgR en la fase proliferativa en estas mujeres comparada con aquellas que tienen fase lútea normal, sugieren que el primer ciclo menstrual puede ser responsable del retraso endometrial que ocurre en la fase lútea deficiente.

Dada la complejidad de la fisiología del cuerpo lúteo, es considerable que resulte un error potencial en un cuerpo lúteo inadecuado

Una función inadecuada del cuerpo lúteo ha sido referida como deficiencia en la fase lútea. Términos sinónimos han sido usados como: Cuerpo Lúteo Inadecuado, Fase Lútea Inadecuada, Insuficiencia Lútea y Defecto en la Fase Lútea. El término de Fase Lútea Corta ha sido utilizado para describir una variante de Fase Lútea Deficiente asociado con Fase Lútea de Longitud disminuída ^{12, 15, 21}.

En mujeres con Fase Lútea Deficiente, aparecen diversos mecanismos compensatorios como:

- 1) Desarrollo anormal folicular principal para la falla a la ovulación (síndrome de folículo luteinizado no roto).
- 2) Inadecuada luteinización y subsecuente deficiencia en la secreción de progesterona.
- 3) Hipocolesterolemia (hipolipoproteinemia tipo beta) causando reducción en la producción de progesterona como un resultado de administrar precursores esteroideos.
- 4) Alteración de la función uterina endometrial, incluyendo miomas submucosos que pueden comprometer la vascularización endometrial, endometritis y defectos en los receptores de hormonas esteroideas ^{15, 16}.

Otras causas de Fase Lútea deficiente son:

Hiperprolactinemia, en algunos casos transitoria, es una causa rara, como resultado de la secreción reducida de gonadotropina, así como un efecto inhibitorio directo de la prolactina en función de la célula granulosa ²².

La endometriosis tiene también implicaciones en la génesis de la Fase Lútea Deficiente.

Manipulación farmacológica de la función ovárica (por ejem inducción de la ovulación con GnRH, gonadotropinas en la menopausia, citrato de clomifeno). Secreción subóptima de FSH y/o incremento inadecuado en el tratamiento con clomifeno puede resultar en un cuerpo lúteo con deficiencia en la función secretora. Teóricamente un efecto antiestrogénico directo del clomifeno en el endometrio puede contribuir a la maduración alterada. Sin embargo niveles alterados de receptores hormonales no se encuentran necesariamente en mujeres tratadas con clomifeno. No parece haber relación entre la dosis de clomifeno usado y la incidencia de endometrio fuera de fase ¹⁶. La Fase Lútea Corta comunmente ocurre durante el restablecimiento de la actividad ovárica después del destete, también después del tratamiento con bromocriptina para la amenorrea-hiperprolactinemia ²².

La disfunción de la fase lútea también puede ocurrir esporádicamente en mujeres fértiles que ovulan normalmente, mujeres que practican ejercicio excesivo o que tienen bajo peso y en los extremos de la vida reproductiva ¹⁸ Se concluye que causas que provocan deficiencia en la luteinización o biosíntesis de progesterona provocarán una fase lútea corta.

METODOS USADOS PARA EL DIAGNOSTICO DE FASE LUTEA DEFICIENTE

1) METODOS CLINICOS DIAGNOSTICOS:

a) Duración de Fase Lútea.

La duración de la fase lútea es un sencillo acercamiento para estimar la función lútea. Lenton y Cols. estudiaron 327 casos con ciclos menstruales normales en una población compuesta por 4 grupos diferentes: 1. Mujeres suecas de 19 a 39 años de edad, 2. Mujeres británicas infértiles de 22 a 39 años de edad, 3. Mujeres británicas de 18 a 35 años de edad y 4. Mujeres británicas de 40 a 50 años de edad. La fase lútea fue medida por los días después del pico de LH hasta un día previo a la menstruación. Se indicó que 5.2% tuvieron anormalmente fase lútea corta (menor o igual a 11 días de duración lútea, fue lo recomendado para punto de rompimiento entre normal y anormal). De forma interesante, no hubo diferencias entre la frecuencia de la fase lútea corta en los 4 grupos. Sin embargo, fue más alta la prevalencia de ciclos cortos en las jóvenes de 18 a 24 años y en mayores (45 a 50 años). El 5% de las mujeres en edad reproductiva tienen duración de fase lútea de 11 días o menos, lo cual es considerado anormal. La importancia de la fase lútea corta es si tiene la misma frecuencia entre poblaciones normales e infértiles ²³.

El diagnóstico de Fase Lútea Inadecuada depende de una detección exacta de la ovulación y medición frecuente de progesterona plasmática a la fase lútea². El factor de la concentración de progesterona varía considerablemente minuto a minuto y puede dificultar la confirmación del diagnóstico. La interpretación de una sola determinación de progesterona sérica a media fase lútea es difícil¹⁸, ya que la secreción pulsátil de progesterona en la fase lútea es un factor que disminuye la utilidad del ensayo, causando un significativo traslapamiento de valores normales y anormales, por lo que algunos autores recomiendan tres mediciones hormonales, en un lapso de 10 días después de la ovulación. Pero hay varias tendencias en cuanto al valor mínimo deseable, una sugiere no menos de 15 ng/ml en muestra única; estas mediciones se deben repetir en varios ciclos¹.

b) Gráfica de Temperatura Basal.

La progesterona tiene una influencia positiva en el centro hipotalámico de la temperatura. La interpretación de la curva de temperatura corporal basal depende del cambio mediado por la progesterona a la mitad del ciclo en la temperatura basal²³. La relación entre la temperatura basal corporal y la progesterona plasmática es de interés. El incremento de la temperatura parece tener sensibilidad a un pequeño incremento en los niveles de progesterona. En la práctica de la curva de la temperatura basal corporal es usualmente tomada para el tiempo de ovulación².

Downs y Gibson compararon la duración de la fase lútea basados en el análisis de tres gráficas de temperatura basal corporal para cada una de 40 mujeres infértiles, de ellas 20 tenían biopsia endometrial que concordaba con la fase (en fase) y las otras 20 con biopsia endometrial fuera de fase. El porcentaje de incremento de temperatura postovulatoria no tuvo diferencia entre los 2 grupos; sin embargo, la duración de la fase lútea de las pacientes en fase fue de 13.4 días y de 11.8 días para las del grupo con fase lútea deficiente²⁴. Las gráficas de temperatura basal no parecen ser una prueba muy sensible para el diagnóstico de Fase Lútea Deficiente; el porcentaje de elevación no correlaciona con la biopsia y sólo una minoría de las mujeres con biopsia fuera de fase también tienen fase lútea corta²³. La monitorización de la temperatura corporal basal por las mañanas puede ser usado para detectar fase lútea corta, pero ésta no puede determinar otras formas de Fase Lútea Deficiente¹⁶.

Collet estudió a 146 mujeres usando temperatura corporal basal, la fase lútea deficiente fue más común en el grupo de 17 a 19 años de edad. El acontecimiento de la fase lútea corta y la posible significancia clínica fue reconocida primero por Jones; de sus pacientes con ciclos ovulatorios, el 13% fueron consideradas con fase lútea inadecuada en base al incremento de la temperatura basal que fue tan baja como $0.8^{\circ}F^{25}$.

Se recomienda que las gráficas de temperatura corporal basal no sean usadas como método primario para el diagnóstico de Fase Lútea Deficiente.

2) ULTRASONOGRAFIA.

Es una modalidad especialmente utilizada en investigación de la Fase Lútea Deficiente, y puede ser usada para el monitoreo del desarrollo folicular, documentar la ovulación y detectar la presencia de cuerpo lúteo²³.

El decremento del tamaño del folículo preovulatorio ha sido notado previamente en mujeres con Fase Lútea Deficiente¹⁴.

El diámetro normal de un folículo preovulatorio maduro ha sido reportado de 17 a 25 mm. LA eficacia del diagnóstico ultrasonográfico para Fase Lútea Deficiente ha sido investigado en diversos estudios. Geisthoval y Cols. reportaron que mujeres que tenían Fase Lútea Deficiente (diagnosticadas por curva de temperatura corporal basal), tenían un pico folicular de tamaño pequeño en comparación con el de mujeres normales. El tamaño del folículo en el grupo con Fase Lútea Deficiente fue de 17.7 ± 2.9 mm, comparado con 23.0 ± 2.3 mm para el grupo normal. No hubo un tamaño mínimo folicular similar entre mujeres normales y mujeres con Fase Lútea Deficiente.

Check y Cols estudiaron 50 mujeres diagnosticadas con Fase Lútea Deficiente basados en biopsia endometrial en 2 ciclos previos. El desarrollo folicular fue estudiado ultrasonográficamente en 3 ciclos subsecuentes. Ellos reportaron que el 40% de los pacientes tenían una ovulación inadecuada con un tamaño folicular menor de 17 mm de diámetro y 12 % ovularon con el folículo más pequeño del ciclo. Este estudio indica que el ultrasonido es potencialmente usado para el diagnóstico de Fase Lútea Deficiente, pero el decremento del tamaño folicular no es un hallazgo consistente.

En otro estudio se examinó por ultrasonido la función folicular y el cuerpo lúteo. La Fase Lútea Deficiente ocurrió en un grupo de mujeres normales a quienes se les indujo hiperprolactinemia con antagonistas dopaminérgicos. El diámetro del folículo dominante (11.7 mm) fue significativamente menor que el diámetro encontrado en los ciclos control (18.1mm).

Sin embargo, se reconoce que la exacta determinación del tamaño del pico folicular requiere determinaciones ultrasonográficas diariamente, por lo que ésta no está recomendada como una prueba clínica de rutina para el diagnóstico de Fase Lútea Deficiente en este tiempo²³.

3) MEDICIONES DE PROGESTERONA SERICA.

Un factor de los criterios más aceptados para el diagnóstico de Fase Lútea Deficiente es el decremento diario de los niveles séricos de progesterona en la fase lútea.

Se han tenido muchos intentos para determinar el valor sérico de progesterona o valores que sean indicativos de una función lútea normal.

Israel y Cols. reportaron que un nivel de progesterona en suero a mitad de fase lútea de 3 ng/ml o mayor es indicativo de ovulación, basado en la presencia correspondiente de biopsias endometriales secretoras²⁶.

Ross y Cols. reportaron que un valor de progesterona de 2.5 ng/ml es suficiente para inducir una elevación de temperatura reconocida en la gráfica de temperatura corporal basal; 5 ng/ml de progesterona fue el mínimo de concentración a media fase lútea que ellos consideraron en ciclos normales.

Johansson sugiere un mínimo de 10 ng/ml de progesterona en media fase lútea; desde este hallazgo niveles menores a media fase lútea no son para mujeres normales²³.

En mujeres con fase lútea corta el pico de progesterona ocurrió en 3 ó 4 días después del incremento de LH, mientras que el pico de concentración de progesterona en ciclos normales ocurre 6 días después del pico. El pico de progesterona en los ciclos de fase lútea corta fue de 1.8 ng/ml mucho más bajos que en los ciclos normales que tuvieron un pico de 7.6 ng/ml²⁵.

Considerando los conocimientos de la secreción pulsátil de progesterona en medio de fase lútea y fase lútea tardía, los cuales resultan en frecuentes fluctuaciones demasiado amplias en los niveles séricos de progesterona en 24 hrs, el uso único o pocas determinaciones séricas de progesterona seleccionadas para un diagnóstico de precisión de Fase Lútea Deficiente, es difícil debido a la variabilidad inherente de las muestras^{23,26,27}.

4) MEDICIONES DE PROLACTINA SERICA.

La medición de prolactina tanto en los días pico ovulatorios como en la fase lútea es indispensable, ya que la hiperprolactinemia transitoria es causante de Fase Lútea Deficiente.

Un subgrupo de mujeres con Fase Lútea Deficiente tienen hiperprolactinemia. Elevaciones ligeras de prolactina sérica (20 a 40 ng/ml) se han encontrado en un 10 a 20% de las mujeres con Fase Lútea Deficiente.

La prolactina juega un papel determinante en la función del cuerpo lúteo. Estudios realizados por Schulz y Cols. encontraron un decremento significativo en los niveles de progesterona en fase lútea cuando los niveles de prolactina disminuyen en mujeres normales con agonistas dopaminérgicos²². Una determinación de PRL sérica es necesaria en mujeres con Fase Lútea Deficiente para determinar si se identifican en el subgrupo de hiperprolactinemia²³.

5) BIOPSIA ENDOMETRIAL.

El patrón histológico del endometrio permite tener fechas en relación al ciclo menstrual, los cambios histológicos son primeramente atribuidos a la influencia de hormonas esteroides (estradiol y progesterona). Desde principios de 1900 patólogos iniciaron el estudio de la histología endometrial, en 1950 se publicó la clásica descripción endometrial por biopsias endometriales y se propuso un grupo de criterios para asignar la fecha menstrual basandose en un ciclo de 28 días. Estos sistemas de fechado fueron verificados comparando sus resultados a los días del ciclo menstrual en subgrupos de estudios de población.

Sólo 38% de los sujetos menstruaron a los ± 1 día del día previsto del ciclo; 78% de las mujeres estuvieron acuerdo por ± 1 día cuando la temperatura corporal basal y la fecha endometrial fueron comparados.

Noyes y Harman reportaron en 1953 un gran estudio de grupo con gráficas de temperatura corporal basal ($n=1007$); ellos encontraron que sus criterios histológicos estaban de acuerdo con tales gráficas dentro de 1 día aproximadamente en el 60% y dentro de 2 días en aproximadamente el 80% de los ciclos²³.

Estas descripciones cuantitativas iniciales de la fecha endometrial fueron acompañadas por diversas sugerencias para aumentar la sensibilidad de estos sistemas:

- 1) Usar 8 criterios histológicos para asignar una fecha
- 2) Asignar la fecha a la biopsia por el área más avanzada
- 3) Obtener las biopsias en fase lútea media y tardía

Se presume que los criterios en dos ciclos teniendo biopsias fuera de fase son indicativos de Fase Lútea Deficiente. Es interesante que la prevalencia del diagnóstico de Fase Lútea Deficiente por dos biopsias endometriales fuera de fase han sido reportadas en general en 8 a 31% en poblaciones de mujeres infértiles.

Se han intentado para refinar la técnica de biopsia endometrial basada en observaciones cuantitativas en adición a los criterios de maduración cuantitativos usados por Noyes. Estas observaciones cuantitativas son: asincronía entre estroma y desarrollo glandular, influencia estrogénica persistente.

Los autores recomendaron que una tercera biopsia puede ser realizada cuando las 2 biopsias iniciales son discrepantes.

Diversos estudios han investigado la correlación entre la biopsia endometrial y el día de ovulación calculado a medida que hay incremento de LH. Hubo biopsias estudiadas con 2 días de retraso en relación a la ovulación^{23,28}.

En un estudio de biopsias secuenciales, se encontró que pacientes con defecto de la fase lútea tienen receptores para progesterona significativamente disminuidos en la fase proliferativa en mujeres con maduración endometrial normal; un hallazgo consistió en niveles de progesterona disminuidos en fase lútea¹².

Sin embargo, algunos autores no encontraron alteraciones significativas en receptores esteroideos en la fase lútea deficiente. Estos resultados divergentes probablemente reflejan la heterogeneidad en la población de pacientes estudiados y diferencias en los criterios diagnósticos¹⁶.

Por otra parte un beneficio de la biopsia endometrial y una evaluación de la infertilidad es el diagnóstico ocasional de patología uterina no sospechada como son pólipos endometriales, endometriosis, fibrosis, etc²³.

Basados en la suposición de las características histológicas de precisión, se refleja la función tisular, por lo que la primera herramienta del diagnóstico de Fase Lútea Deficiente es la biopsia endometrial. En esta se observa una asincronía entre la fecha de la toma y el desarrollo del endometrio¹. Si esta irregularidad es de 2 días o más detrás de lo esperado de acuerdo al día de la ovulación y el inicio de la menstruación subsecuente, en ciclos repetidos con un valor de progesterona bajo, se hace el diagnóstico de Fase Lútea Deficiente.

6) OTRAS TECNICAS DIAGNOSTICAS.

En un reporte se describe la medición de progesterona asociada con proteína endometrial, la cual se ha encontrado incrementada en suero durante la fase lútea. Los reportes iniciales indican que los niveles de esta proteína tienen una sensibilidad y precisión en el diagnóstico de Fase Lútea Deficiente que es comparable con métodos clínicos comunes²³.

C) TRATAMIENTO

El tratamiento de la Fase Lútea Deficiente se asigna dependiendo de la causa¹⁸.

La corrección de este problema se basa en la estimulación del cuerpo lúteo ya sea indirectamente con clomifeno o directamente con gonadotropina coriónica humana. El tratamiento durante la fase folicular temprana con clomifén restaura el patrón de esteroides ováricos a lo normal, pero no incrementa la tasa de embarazos². El clomifeno es reportado para corregir la fase lútea defectuosa espontánea¹⁶. El tratamiento con hCG estimula el crecimiento en la secreción de progesterona por el cuerpo lúteo. También se ha reportado la administración de hFSH en mujeres con fase lútea defectuosa e infertilidad, mejorando la función del cuerpo lúteo¹⁷.

El tratamiento de la Fase Lútea Deficiente puede incluir reducción de la prolactina sérica con bromocriptina, decremento en el ejercicio o un régimen de ganancia en peso¹⁸.

Los suplementos de progesterona administrados por inyección intramuscular en aceite son más comúnmente usados.

El tratamiento con agentes progestacionales pueden incrementar potencialmente la concentración nuclear de PR (receptores de progesterona) a niveles suprafisiológicos de tal forma que la maduración endometrial progresa normalmente²¹. Este tipo de tratamiento se inicia después de que la temperatura corporal basal se ha incrementado por 3 días o después de que el incremento de LH ha sido detectado en orina, y continúa hasta los 9 ó 10 semanas de embarazo si la concepción ocurre²⁹. Caproato de 17-OH progesterona (250mg semanalmente), puede ser un sustituto hasta las 6 semanas de gestación. Progesterona supositorios (25mg 2 veces al día) o progesterona en aceite (12.5mg al día I.M.) puede ser utilizada. Rara vez la menstruación puede atrasarse por el medicamento. Por lo que se recomienda prueba de embarazo, si la misma es negativa, el medicamento debe ser discontinuado y se presentará la menstruación, el fármaco es reinstalado después de la ovulación siguiente. La terapia debe ser monitorizada por biopsia endometrial durante el ciclo de tratamiento, y las dosis incrementadas hasta que el defecto sea corregido. La terapia es continuada por 6 ciclos²⁹. Sin embargo, numerosos estudios describen una respuesta benéfica de progesterona en pequeño número de pacientes estudiados¹⁶.

Los medicamentos indicados en la Insuficiencia Lútea son: Alilestrenol, Mesilato de Bromocriptina, Acetato de Clormadinona, Citrato de Clomifeno, Ciclofenil, Demegestona, Didrogesteron, Ethiesterona, Diacetato de Etinadil, Acetato de Flumedroxona, Caproato de Getonorona, Caproato de Hidroxiprogesterona.

Levonorgestrel, Linestrenol, Mdrogestona, Acetato de Mdroxiprogesterona, Acetato de Megestrol, Metilestrenolona, Acetato de Noretisterona, Noretisterona, Noeretinodrel, Norgestrel, Norgestriena, Progesterona, PROMEGESTONA, Acetato de Quingestanol³⁰.

En el presente estudio se utilizó como terapéutica la Promegestona,

II) JUSTIFICACION.

La deficiencia de la fase lútea es causa de infertilidad en el 5% de las mujeres¹⁸ y diagnosticada hasta en un 20% de las pacientes con aborto recurrente¹⁶. Siendo un padecimiento que puede ser corregido con la administración de progestágenos como se mencionó son diversos los progestágenos que se han utilizado para controlar estas deficiencia, la promegestona es un progestágeno sintético potente³², su actividad progestacional actúa en dosis de 10 a 100 veces menores que las dosis necesarias para obtener un efecto con la progesterona³¹. Las propiedades fisico-químicas y biológicas de la promegestona son originadas de su actividad progestativa, teniendo actividad antiesrogénica, desprovisto de una composición androgénica³¹, pertenece a la clase "norpregnanos" que son químicamente derivados de la progesterona. No posee los inconvenientes de los compuestos "norandrostanos" químicamente derivados de la testosterona³¹. La promegestona tiene una afinidad superior a la progesterona por el receptor 5 veces mayor^{31,33}. La tasa de receptores del endometrio y en el cervix aumenta durante la fase proliferativa teniendo efecto máximo en la ovulación, después disminuye bruscamente entrando a un mínimo al final de la fase secretora³¹. Se une poco a los receptores androgénicos y mineralocorticoides, glucocorticoides³². Al tener una interacción fugaz, los sitios de receptores son ocupados de manera demasiado breve para inducir una respuesta completa^{31,33}, se considera un progestágeno desprovisto de actividad androgénica. No presenta alteraciones lipídicas ni en los factores de coagulación^{33,32}. En cambio muchos de los progestágenos utilizados presentan efectos adversos en las lipoproteínas (disminución del HDL e incremento de las LDL colesterol¹⁶. Incremento en la protrombina y en los factores VII, VIII, IX y X, Disminución de la antitrombina 3, aumento en la agregación plaquetaria que son factores establecidos para el riesgo cardiovascular³³. Su dosis terapéutica es de 0.125mg o 0.250mg para la insuficiencia lútea³¹. Tiene gran eficacia en los primeros ciclos de tratamiento. Es un medicamento utilizado en Europa con seguridad y en México no se tiene ninguna experiencia.

Levonorgestrel, Linestrenol, Mdrogestona, Acetato de Mdroxiprogesterona, Acetato de Megestrol, Melilestrenolona, Acetato de Noretisterona, Noretisterona, Noeretinodrel, Norgestrel, Norgestrienona, Progesterona, PROMEGESTONA, Acetato de Quingestanol³⁰.

En el presente estudio se utilizó como terapéutica la Promegestona,

II) JUSTIFICACION.

La deficiencia de la fase lútea es causa de infertilidad en el 5% de las mujeres ¹⁸ , y diagnosticada hasta en un 20% de las pacientes con aborto recurrente ¹⁶ . Siendo un padecimiento que puede ser corregido con la administración de progestágenos como se mencionó son diversos los progestágenos que se han utilizado para controlar estas deficiencia, la promegestona es un progestágeno sintético potente ³² , su actividad progestacional actúa en dosis de 10 a 100 veces menores que las dosis necesarias para obtener un efecto con la progesterona ³¹ . Las propiedades fisico-químicas y biológicas de la promegestona son originadas de su actividad progestativa, teniendo actividad anties trogénica, desprovisto de una composición androgénica ³¹ , pertenece a la clase "norpregnanos" que son químicamente derivados de la progesterona. No posee los inconvenientes de los compuestos "norandrostano" químicamente derivados de la testosterona ³¹ . La promegestona tiene una afinidad superior a la progesterona por el receptor 5 veces mayor ^{31,33} . La tasa de receptores del endometrio y en el cervix aumenta durante la fase proliferativa teniendo efecto máximo en la ovulación, después disminuye bruscamente entrando a un mínimo al final de la fase secretora ³¹ . Se une poco a los receptores androgénicos y mineralocorticoides, glucocorticoides ³² . Al tener una interacción fugaz, los sitios de receptores son ocupados de manera demasiado breve para inducir una respuesta completa ^{31,33} , se considera un progestágeno desprovisto de actividad androgénica. No presenta alteraciones lipídicas ni en los factores de coagulación ^{33,32} . En cambio muchos de los progestágenos utilizados presentan efectos adversos en las lipoproteínas (disminución del HDL e incremento de las LDL colesterol ¹⁸ . Incremento en la protrombina y en los factores VII, VIII, IX y X, Disminución de la antitrombina 3, aumento en la agregación plaquetaria que son factores establecidos para el riesgo cardiovascular ³³ . Su dosis terapéutica es de 0.125mg o 0.250mg para la insuficiencia lútea ³¹ . Tiene gran eficacia en los primeros ciclos de tratamiento. Es un medicamento utilizado en Europa con seguridad y en México no se tiene ninguna experiencia.

III) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Dado que la insuficiencia lútea puede ocasionar dismenorrea e hiperplasia endometrial que origina menstruaciones especialmente abundantes y es una de las causas de aborto recurrente, es necesario proporcionar una terapéutica segura con el mínimo de efectos colaterales que un progestágeno puede ofrecer.

IV) HIPOTESIS:

La promegestona utilizada a dosis de 0.250mg del día 16 al día 25 del ciclo corregirá el defecto de la fase lútea deficiente y se tendrá disminución de la sintomatología que acompaña a dicha alteración.

V) OBJETIVO:

Determinar la eficacia, tolerancia y seguridad terapéutica de la promegestona en pacientes con insuficiencia de la fase lútea.

VI) METODOLOGIA:

Material:

a) Pacientes:

Se incluyeron en el estudio 15 pacientes que acudieron al servicio de Endocrinología y de Gineco obstetricia del Hospital General de México con problemas de sangrado intermenstrual o proiomenorrea, infertilidad, abortos recurrentes en las que se comprobó fase lútea deficiente, mínimo por 3 métodos diagnósticos, con edades entre 18 a 40 a con una media de: 30 a

III) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Dado que la insuficiencia lútea puede ocasionar dismenorrea e hiperplasia endometrial que origina menstruaciones especialmente abundantes y es una de las causas de aborto recurrente, es necesario proporcionar una terapéutica segura con el mínimo de efectos colaterales que un progestágeno puede ofrecer.

IV) HIPOTESIS:

La promegestona utilizada a dosis de 0.250mg del día 16 al día 25 del ciclo corregirá el defecto de la fase lútea deficiente y se tendrá disminución de la sintomatología que acompaña a dicha alteración.

V) OBJETIVO:

Determinar la eficacia, tolerancia y seguridad terapéutica de la promegestona en pacientes con insuficiencia de la fase lútea.

VI) METODOLOGIA:

Material:

a) Pacientes:

Se incluyeron en el estudio 15 pacientes que acudieron al servicio de Endocrinología y de Gineco obstetricia del Hospital General de México con problemas de sangrado intermenstrual o proiomenorrea, infertilidad, abortos recurrentes en las que se comprobó fase lútea deficiente, mínimo por 3 métodos diagnósticos, con edades entre 18 a 40 a con una media de: 30 a .

III) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Dado que la insuficiencia lútea puede ocasionar dismenorrea e hiperplasia endometrial que origina menstruaciones especialmente abundantes y es una de las causas de aborto recurrente, es necesario proporcionar una terapéutica segura con el mínimo de efectos colaterales que un progestágeno puede ofrecer.

IV) HIPOTESIS:

La promegestona utilizada a dosis de 0.250mg del día 16 al día 25 del ciclo corregirá el defecto de la fase lútea deficiente y se tendrá disminución de la sintomatología que acompaña a dicha alteración.

V) OBJETIVO:

Determinar la eficacia, tolerancia y seguridad terapéutica de la promegestona en pacientes con insuficiencia de la fase lútea.

VI) METODOLOGIA:

Material:

a) Pacientes:

Se incluyeron en el estudio 15 pacientes que acudieron al servicio de Endocrinología y de Gineco obstetricia del Hospital General de México con problemas de sangrado intermenstrual o proiomenorrea, infertilidad, abortos recurrentes en las que se comprobó fase lútea deficiente, mínimo por 3 métodos diagnósticos, con edades entre 18 a 40 a con una media de: 30 a .

III) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Dado que la insuficiencia lútea puede ocasionar dismenorrea e hiperplasia endometrial que origina menstruaciones especialmente abundantes y es una de las causas de aborto recurrente, es necesario proporcionar una terapéutica segura con el mínimo de efectos colaterales que un progestágeno puede ofrecer

IV) HIPOTESIS:

La promegestona utilizada a dosis de 0.250mg del día 16 al día 25 del ciclo corregirá el defecto de la fase lútea deficiente y se tendrá disminución de la sintomatología que acompaña a dicha alteración.

V) OBJETIVO:

Determinar la eficacia, tolerancia y seguridad terapéutica de la promegestona en pacientes con insuficiencia de la fase lútea.

VI) METODOLOGIA:

Material:

a) Pacientes:

Se incluyeron en el estudio 15 pacientes que acudieron al servicio de Endocrinología y de Gineco obstetricia del Hospital General de México con problemas de sangrado intermenstrual o proiomenorrea, infertilidad, abortos recurrentes en las que se comprobó fase lútea deficiente, mínimo por 3 métodos diagnósticos, con edades entre 18 a 40 a con una media de: 30 a .

Sin medicación progestacional o combinada con estrógenos por lo menos 6 meses previos a ingresar al estudio. Pacientes que estuvieron de acuerdo y aceptaron por escrito ingresar al estudio. Se excluyeron las pacientes con sangrado transvaginal intermenstrual o con ciclos menstruales cortos de otro origen, con antecedentes de alergia a compuestos farmacológicos similares a la promegestona (Clormarínona, Norestisterona, etc), con antecedentes de enfermedad trombótica, diabetes, y suspendieron el estudio 3 pacientes una por decisión propia, otra por efectos adversos severos al medicamento y otra por embarazo.

b) Medicamento:

PROMEGESTONA ^{30,31}

Fórmula química: Metil-17-alfa-17 propinil-17 estradiona-4,9 ona-3.

La ausencia de un grupo metil en el C-10 B (19-nor) y la presencia de una doble ligadura en el C-9 y de un grupo metil en 17 alfa confiere una estabilidad metabólica superior al de la progesterona celular en una administración por vía oral. Clase química: estradiene.

Propiedades farmacológicas:

1. Progestacional : La formación de un complejo receptor promegestona estable alas repercusiones dinámicas de acciones desencadenadas para ese complejo: la incorporación nuclear aumenta en la RNA polimerasa y en ARN mensajeros en síntesis de proteínas, y hace toda la secuencia de eventos que contribuyen a la respuesta biológica de la célula que constituye el órgano blanco.

2. Antiestrogeno : Se une fuertemente al receptor de la progesterona, muestra una fuerte actividad antiestrogenica. Acelera al metabolismo del estradiol en estrona, inhibe post AMP la producción de estradiol por la FSH en las células de la granulosa (3 veces superior a la progesterona).

3. Antigonadotropa moderado : Imita las actividades inhibitorias y estimulatorias de la progesterona en un dosis 40 veces inferior, una dosis de 5mcg (por 100mg de peso corporal) de promegestona disminuye la concentración de LH plasmática al rededor del 30%, una dosis de 20mcg al rededor del 85%. La actividad de la promegestona es 20 veces superior a la de la progesterona.

4 Antiandrogénico moderado . Forma complejos fugaces con el receptor de andrógenos, así pues se considera como un progestageno desprovisto de actividad androgénica.

Mecanismo de Acción:

Derivado de la progesterona activo por vía oral. Posee una afinidad elevada y selectiva para los receptores citosólicos de la progesterona ³¹ . No tiene más que una finidad muy leve para los receptores a los andrógenos y a los estrógenos. Tiene una actividad antiestrógena donde el mecanismo aún se debe precisar.

Efectos:

Progestacional, Antiestrogénico.

Indicaciones terapéuticas: Insuficiencia lútea, metrorragia funcional, dismenorrea, síndrome premenstrual, mastodinia, premenopausia.

Efectos secundarios: Aumento de peso, edema, prurito, seborrea, sequedad de la piel, cloasma, insuficiencia venosa, náuseas, vómito, dolor epigástrico, trastornos menstruales (irregularidad menstrual, de modificación de volumen y metrorragias), amenorrea, sequedad de la vagina. Leucorrea, hepatitis colestásica, ictericia, somnolencia, cefalea, nerviosismo, depresión, disminución de la libido.

Precaución de empleo: lactancia, enfermedad hepática previa, diabetes, hipertensión arterial sistémica severa.

Contraindicaciones: Embarazo, Antecedentes de tromboembolia, Insuficiencia hepatocelular, porfiria.

Administración y posología: Insuficiencia Lútea y en metrorragias funcionales: 0.125 a 0.250mg por día a partir del día 16 al día 25 del ciclo.

Farmacocinética: Se absorbe por el tracto gastrointestinal. Se distribuye muy poco ligado a la transcortina.

Presentación: Principal activo presente como constituyente único de las presentaciones francesas: Surgestone: comprimidos de 0.125mg, 0.25mg y de 0.5mg.

c) METODO

Se comprobó mediante biopsia de endometrio en el día 24-25 del ciclo, gráfica de temperatura corporal basal diaria, cuantificación de progesterona día 24-25 del ciclo, ultrasonido endometrial, que las pacientes presentaron Fase Lútea Deficiente.

Todas las pacientes recibieron Promegestona tabletas de 0.250mg del día 16 al 25 del ciclo menstrual. Los mismos pacientes fueron su propio control al comparar los datos clínicos, de laboratorio y gabinete con que ingresaron al estudio y al final del mismo, por lo que se trata de un estudio abierto, prospectivo, experimental. El tamaño de la muestra fue de 15 pacientes, ya que por ser un padecimiento poco frecuente se incluyeron en el estudio todas las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, y no se incluyeron en el estudio aquellas que tenían criterios de exclusión y de eliminación. En la primera consulta se abrió expediente clínico que incluyó hoja de concentración de datos, hoja de consentimiento para ingresar al estudio y hoja de Resultados de laboratorio generales (Química sanguínea, Biometría hemática, Pruebas de función hepática), gabinete y biopsia de endometrio, antes del tratamiento, así como curva de temperatura corporal basal antes del medicamento, y hoja de seguimiento mensual (3 periodos) curva de temperatura corporal basal, sintomatología. (ver Tabla No. 2), Y al final del estudio evaluación de resultados de laboratorio, gabinete, temperatura corporal basal, biopsia de endometrio. (ver Tablas No. 3 a No.9).

En la primera consulta se explicará a la paciente como llevar su registro de temperatura corporal basal y de cuantificación para el sangrado, que consiste en lo siguiente: Para la temperatura basal: sin haberse levantado previamente, en el primer momento que se despierte, colocó un termómetro bucal durante 4 minutos, al cabo de los cuales se leyó la temperatura y se anotó en forma calendarizada en el formato que se proporcionó para su registro.

Para el registro del sangrado menstrual o intermenstrual según el día del sangrado en la siguiente forma : un punto (goteo), llenar un cuadro (sangrado escaso), llenar dos cuadros (sangrado moderado), llenar tres cuadros (sangrado abundante). Se señaló con una flecha el día del inicio de la toma de medicamento en cada ciclo menstrual. Así también se indicó a la paciente que la toma de medicamento debía ser a la misma hora.

Se citó mensualmente a las pacientes para otorgar el medicamento, recabar hoja de gráfica de temperatura corporal basal y registro de sangrado, así como para recabar efectos adversos durante el estudio secundarios al fármaco, o bien mejoría del cuadro clínico.

VII) ANALISIS DE LOS RESULTADOS:

En base a las hojas de gráfica de temperatura corporal basal, monitoreo de la presencia de sangrado, el resultado de ultrasonido endometrial y la biopsia endometrial al inicio y al final del estudio se compararon ambos resultados, con la finalidad de tener resultados objetivos sobre la efectividad del fármaco o no. Y se le otorgó a cada resultado un valor numérico ³⁴ con la finalidad de comparar las características de cada paciente al inicio y al final del estudio teniendo en cuenta que a menor valor asignado el problema ginecológico era más severo y en cambio a mayor puntaje postratamiento la respuesta al mismo fue mejor. (ver tabla No.1) .

VIII) ANALISIS ESTADISTICO:

Se utilizó como prueba estadística para el análisis de resultados una prueba no paramétrica de escala ordinal llamada: Análisis de varianza de una entrada de Kruskal-Wallis ³⁴

IX) ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD:

A todas las pacientes se les informó el tipo de estudio al que fueron sometidas, los efectos adversos que podían presentar, firmaron de consentimiento lo informado, sabiendo que podrían abandonar el estudio en el momento que así lo desearan

VII) ANALISIS DE LOS RESULTADOS:

En base a las hojas de gráfica de temperatura corporal basal, monitoreo de la presencia de sangrado, el resultado de ultrasonido endometrial y la biopsia endometrial al inicio y al final del estudio se compararon ambos resultados, con la finalidad de tener resultados objetivos sobre la efectividad del fármaco o no.

Y se le otorgó a cada resultado un valor numérico³⁴ con la finalidad de comparar las características de cada paciente al inicio y al final del estudio teniendo en cuenta que a menor valor asignado el problema ginecológico era más severo y en cambio a mayor puntaje postratamiento la respuesta al mismo fue mejor. (ver tabla No.1) .

VIII) ANALISIS ESTADISTICO:

Se utilizó como prueba estadística para el análisis de resultados una prueba no paramétrica de escala ordinal llamada: Análisis de varianza de una entrada de Kruskal-Wallis³⁴

IX) ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD.

A todas las pacientes se les informó el tipo de estudio al que fueron sometidas, los efectos adversos que podían presentar, firmaron de consentimiento lo informado, sabiendo que podrían abandonar el estudio en el momento que así lo desearan.

VII) ANALISIS DE LOS RESULTADOS:

En base a las hojas de gráfica de temperatura corporal basal, monitoreo de la presencia de sangrado, el resultado de ultrasonido endometrial y la biopsia endometrial al inicio y al final del estudio se compararon ambos resultados, con la finalidad de tener resultados objetivos sobre la efectividad del fármaco o no.

Y se le otorgó a cada resultado un valor numérico ³⁴ con la finalidad de comparar las características de cada paciente al inicio y al final del estudio teniendo en cuenta que a menor valor asignado el problema ginecológico era más severo y en cambio a mayor puntaje postratamiento la respuesta al mismo fue mejor. (ver tabla No.1) .

VIII) ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizó como prueba estadística para el análisis de resultados una prueba no paramétrica de escala ordinal llamada: Análisis de varianza de una entrada de Kruskal-Wallis ³⁴

IX) ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD

A todas las pacientes se les informó el tipo de estudio al que fueron sometidas, los efectos adversos que podían presentar, firmaron de consentimiento lo informado, sabiendo que podrían abandonar el estudio en el momento que así lo desearan.

X) RESULTADOS.

De las 15 pacientes que entraron al estudio, una (paciente No. 5), abandonó el estudio en la última fase, otra (paciente No. 14), presentó efectos adversos al medicamento que consistieron en edema de Miembros pélvicos (++), cefalea, la cual se tornó más intensa en la última fase del estudio, por lo que no se completó el mismo y se excluyó. Otra paciente (paciente No. 9) se embarazó durante el segundo ciclo de tratamiento. Lo cual se puede traducir en corrección de la fase lútea deficiente secundario al fármaco, considerando que al inicio del estudio se detectó mediante ultrasonido un endometrio de 8 mm, pero la biopsia endometrial con reporte de retraso de 3 días, niveles de progesterona en fase lútea de 0.6 ng/ml. Por lo que el universo de estudio se redujo a 12 pacientes. Analizando las características evaluadas al inicio y al final del estudio (ver Tablas No.3 a No 11). Se encontró lo siguiente: Hubo una disminución de la sintomatología combinada (dismenorrea y sangrado intermenstrual) de un 16.6% a un 8.3%, aunque un 25% de las pacientes presentaron sólo dismenorrea al final del estudio. La duración del ciclo menstrual al inicio con ciclos mayores a 25 días (normal) se presentó en un 66.6% de las pacientes y al final del estudio se incrementó al 91.6% el número de pacientes con ciclos menstruales normales. La curva de temperatura corporal basal fue bifásica al inicio del estudio sólo en un 33.3% y al final del estudio fue de un 83.3%. Todas las pacientes (100%) tenían valores de progesterona al inicio del estudio menores de 10 ng/ml (considerado como parámetro de fase lútea deficiente), y al finalizar el estudio hubo una mejoría del 33.3% de las pacientes quienes presentaron valores de progesterona mayores de 10 ng/ml. El 91.6% de las pacientes presentaron glucemia normal al inicio del estudio y al final del mismo el 100% de las pacientes tuvieron glucemia normal. Al inicio del estudio todas las pacientes presentaron bilirrubina total menor de 1 mg/dl (considerado como normal) y al final del estudio sin cambios ya que también el 100% de las pacientes permaneció dentro de parámetros normales. Por ultrasonido el grosor endometrial en el 91.6% de las pacientes al inicio del estudio fue menor de 8 mm (considerado como parámetro de fase lútea deficiente), y al final del estudio el 75% de las pacientes continuó con dicha alteración. La biopsia endometrial se realizó en 10 pacientes, en las cuales se detectó un retraso mayor a 2 días (criterio para fase lútea deficiente), antes del tratamiento; y al final del estudio se presentó normalización en las biopsias en 6 pacientes que equivale al 60% de las pacientes a quienes se realizó biopsia.

XI) DISCUSION.

Los suplementos de progesterona han sido probados por ser sencillos, relativamente económicos y efectivos ³ Utilizandose como supositorios de 25 mg 2 veces al día en la fase lútea odariamente 12.5 mg en aceite por vía i.M ² Documentandose un 60% de embarazos con dicha terapéutica ³ .

Hace 20 años la disminución de producción de progesterona desde el cuerpo lúteo fue demostrada por los agentes progestacionales del tipo 19-nor. Como son: Noretindrona y Norgestrel y por la Clormadinona y acetato de Medroxiprogesterona, aunque las dosis de acetato de Medroxiprogesterona requeridas de 360mg excedían a las utilizadas clínicamente. Sin embargo los efectos luteolíticos de los agentes progestacionales son probablemente insignificantes, estos agentes tienen un importante efecto en el endometrio y el cuerpo lúteo. Lo que ha dado lugar a estudios de investigación para nuevos fármacos progestacionales con la finalidad de que se requieran a la menor dosis posible y con mayor eficacia. Estas ultimas cualidades las tiene el fármaco que se estudió

Se presentó mejoría de la sintomatología en un 50% de las pacientes que presentaron sólo sangrado intermenstrual y de un 75% en aquellas que tenían sintomatología combinada. Hubo mejoría en el 75% de las pacientes que presentaban ciclos menstruales menores a 25 días. Se obtuvo normalización de la curva de temperatura corporal basal en el 75% de las pacientes que presentaban una curva plana al inicio del estudio. En cuanto a las pacientes que presentaron mejoría en la biopsia endometrial fueron 70% de las pacientes que al inicio tenían un retraso mayor a 2 días.(ver Tabla No.11) Hubo una adecuada correlación en la normalización de la temperatura corporal basal y la biopsia de endometrio, así como la corrección de la duración del ciclo menstrual y la sintomatología, que corresponde al comportamiento esperado en otros estudios ²⁴ .

En cuanto a los parámetros en los que la mejoría fue mínima o no hubo cambio fueron los siguientes: En la medición de progesterona todas las pacientes que se incluyeron (100%) presentaron niveles de progesterona menores de 10 ng/ml y se obtuvo una mejoría de sólo el 33.3% de los pacientes Respecto a la valoración ultrasonográfica sólo hubo una mejoría del grosor endometrial en el 16.6%. En cuanto a la valoración ultrasonografica se considera como normal un endometrio de 4 a 5 mm hacia el día 7 u 8 del ciclo y aumenta de espesor durante la fase folicular hasta 8 a 12 mm, alcanzando una meseta en la fase lútea ³⁵ Seria conveniente que además del estudio ultrasonográfico del endometrio también se utilizara la valoración del desarrollo folicular y la presencia del cuerpo lúteo, aunque el inconveniente de ellos

que se requiere determinación ultrasonográfica diariamente lo cual es un inconveniente para la realización del mismo²³ Ya que las pacientes no fueron hospitalizadas. El control glucémico no presentó prácticamente cambios, por lo que no hubo afección en el metabolismo de la glucosa por el fármaco. No se presentaron cambios prácticamente en la bilirrubina total, por lo que durante los 3 meses de tratamiento no se presentaron efectos adversos a nivel hepático.

XII) CONCLUSIONES

Mediante el análisis estadístico se obtuvo un puntaje promedio al inicio del estudio de 12 ± 2 y un puntaje al final de 14.5 ± 2 . Teniendo una $P = 0.01$, la cual es significativa, lo que nos indica que la obtención de un mayor puntaje al final del estudio se debe a los efectos benéficos del fármaco evaluado (ver Tabla No.10). De los 6 parámetros utilizados para confirmar fase lútea deficiente, en 4 de ellos se encontró una mejoría entre el 50 al 75% de las pacientes, en los otros 2 parámetros la mejoría fue mínima. Por lo anterior se considera que es un fármaco que ofrece grandes ventajas en comparación con los efectos adversos que presentó. Sin embargo aunque se obtiene mediante el análisis estadístico utilizado una mejoría significativa, la muestra de estudio fue pequeña, se considera conveniente realizar el análisis multicéntrico de toda la población estudiada, porque los datos expresados en el presente trabajo sólo son los de un centro donde se realizó el estudio. El tiempo de administración del fármaco fue de 3 meses, se considera que de haberse administrado por tiempo más prolongado (6 meses o un año), los beneficios también serían mayores.

que se requiere determinación ultrasonográfica diariamente lo cual es un inconveniente para la realización del mismo ²³ Ya que las pacientes no fueron hospitalizadas. El control glucémico no presentó prácticamente cambios, por lo que no hubo afección en el metabolismo de la glucosa por el fármaco. No se presentaron cambios prácticamente en la bilirrubina total, por lo que durante los 3 meses de tratamiento no se presentaron efectos adversos a nivel hepático.

XII) CONCLUSIONES

Mediante el análisis estadístico se obtuvo un puntaje promedio al inicio del estudio de 12 ± 2 y un puntaje al final de 14.5 ± 2 . Teniendo una $P = 0.01$, la cual es significativa, lo que nos indica que la obtención de un mayor puntaje al final del estudio se debe a los efectos benéficos del fármaco evaluado (ver Tabla No.10). De los 6 parámetros utilizados para confirmar fase lútea deficiente, en 4 de ellos se encontró una mejoría entre el 50 al 75% de las pacientes, en los otros 2 parámetros la mejoría fue mínima. Por lo anterior se considera que es un fármaco que ofrece grandes ventajas en comparación con los efectos adversos que presentó. Sin embargo aunque se obtiene mediante el análisis estadístico utilizado una mejoría significativa, la muestra de estudio fue pequeña, se considera conveniente realizar el análisis multicéntrico de toda la población estudiada, porque los datos expresados en el presente trabajo sólo son los de un centro donde se realizó el estudio. El tiempo de administración del fármaco fue de 3 meses, se considera que de haberse administrado por tiempo más prolongado (6 meses o un año), los beneficios también serían mayores.

Tabla No. 1 HOJA PARA ANALISIS DE DATOS.

SINTOMATOLOGIA.	Asintomática= 3
Dismenorrea. Sangrado intermenstrual.	
Ambos= 1 Sólo uno= 2	
DURACION DEL CICLO MENSTRUAL.	Más de 25 días= 2
25 días o menos= 1	
CURVA DE TEMPERATURA BASAL.	Bifásica= 2
Plana= 1	
MEDICION DE PROGESTERONA.	Progesterona mayor o igual a 10ng/ml= 2
Menor de 10ng/ml= 1	
MEDICION DE GLUCEMIA.	Glucemia menor de 110mg/dl= 2
Glucemia igual o mayor a 110mg/dl=1	
MEDICION DE BILIRRUBINA TOTAL.	Menor a uno= 2
Mayor a uno= 1	
ULTRASONIDO ENDOMETRIAL.	Mayor de 8 mm=2
Menor de 8 mm= 2	
BIOPSIA ENDOMETRIAL.	Normal= 3
Retraso mayor a 2 días= 1.	
Retraso de 2 días= 1	
PUNTAJE MINOMO= 8	PUNTAJE MAXIMO= 18

Tabla No 2 PARÁMETROS QUE SE EVALUARON.

PARAMETROS	CITAS			
	Antes del tratamiento	1er. Mes del Tratamiento	2º. Mes del Tratamiento	3er. Mes del Tratamiento
Sintomatología	X	X	X	X
Duración del ciclo menstrual.	X	X	X	X
Curva de temperatura corporal basal.	X	X	X	X
Exámenes Generales de Laboratorio (BH, QS, Pas Hepaticas).	X			X
Medición de Progesterona y Prolactina.	X			X
Ultrasonido Endometrial	X			X
Biopsia de Endometrio.	X			X
Indice de Masa corporal.	X			X

Tabla No. 3 SINTOMATOLOGIA.

No	Paciente Edad.	Antes del tratamiento	1er mes del Tratamiento	2°. Mes del Tratamiento	3er. mes del Tratamiento.
1	SAMS 28a	Dismenorrea. Sangrado intermens- trual.	Dismenorrea. Sangrado intermens- trual.	Dismenorrea. Sangrado intermens- trual.	Dismenorrea
2	SMJG 18a	Dismenorrea	Sx premenstrual sueño.	Sueño	Asintomática
3	OLE 31a	Sangrado intermens- truales	Asintomática	Asintomática	Asintomática
4	CPR 34a	Asintomatica	Asintomatica	Asintomatica	Asintomática
5	GAD 27a	Asintomatica	Asintomatica	Asintomatica	Abandonó
6	MPR 30a	Asintomática	Asintomatica	Asintomática	Asintomática
7	IBV 27a	Asintomática	Sangrado intermens- trual	Dismenorrea	Asintomática
8	LGE 32a	Asintomática	Sangrado intermens- trual	Asintomatica	Asintomatica
9	CVI 24a	Asintomatica	Dismenorrea	Embarazo	-----
10	CSA 38a	Asintomatica	Asintomatica	Asintomatica	Asintomatica
11	MCM 32a	Asintomatica	Asintomatica	Sangrado intermens- trual.	Dismenorrea
12	HCO 32a	Asintomática	Dismenorrea	Asintomatica	Asintomatica
13	GNE 25a	Asintomatica	Asintomatica	Asintomatica	Dismenorrea
14	GCE 32a	Sangrados intermens- truales	Asintomatica	Edema en MsPs (++),Cefalea.	Cefalea por lo que suspendio el estudio
15	JS 40a	Sangrado Intermens- trual	Asintomática	Asintomática	Sangrado intermens- trual

Tabla No 4 DURACION DEL CICLO MENSTRUAL.

No.	Paciente	Antes del tratamiento	1er mes de Tratamiento	2°. Mes de Tratamiento	3er mes de Tratamiento
1	SAMS	25x8 o 10	25x10	21x9	23x11
2	SMJG	25x4	26x4	27x4	26x4
3	OLE	26x3	26x3	28x3	35x3
4	CPR	28x6	30x3	32x3	32x3
5	GAD	26x3	26x3	abandonó	----
6	MPR	25x2	26x2	30x2	28x3
7	IBV	26x2	25x2	26x3	28x3
8	LGE	25x2	27x2	29x3	26x3
9	CVI	25x3	29x5	Embarazo	----
10	CSA	30x2	28x2	26x3	27x4
11	MCM	26x2	31x3	29x4	27x3
12	HCO	35x5	33x2	33x3	33x3
13	GNE	32x2	30x2	28x2	29x2
14	GCE	24x2	24x3	25x3	Suspendió
15	JS	26x3	27x2	27x3	28x2

Tabla No. 5 CURVA DE TEMPERATURA CORPORAL BASAL.

No.	Paciente	Antes del Tratamiento	1er mes de Tratamiento	2° mes de Tratamiento	3er mes de Tratamiento
1	SAMS	Plana	Plana	Plana	Plana
2	SMJG	Plana	Plana	Normal	Normal
3	OLE	Plana	Normal	Normal	Normal
4	CRP	Normal	Normal	Normal	Normal
5	GAD	Normal	Normal	Normal	Abandonó
6	MPR	Plana	Normal	Normal	Normal
7	IBV	Plana	Plana	Plana	Normal
8	LGE	Normal	Plana	Normal	Normal
9	CVI	Normal	Normal	Embarazo	-----
10	CSA	Normal	Normal	Normal	Normal
11	MCM	Normal	Normal	Normal	Normal
12	HCO	Normal	Normal	Normal	Normal
13	GNE	Plana	Plana	Normal	Plana
14	GCE	Plana	Plana	Normal	Suspendió
15	JS	Plana	Normal	Normal	Normal

Tabla No. 6 MEDICION DE PROGESTERONA Y PROLACTINA

No.	Paciente	Progesterona antes del Tratamiento	Prolactina antes del Tratamiento	Progesterona después del Tratamiento	Prolactina después del tratamiento.
1	SAMS	8 ng/ml	10,1 ng/ml	11.6 ng/ml	11.0 ng/ml
2	SMJG	1.6 ng/ml	20.3 ng/ml	1.3 ng/ml	18.4 ng/ml
3	OLE	3.3 ng/ml	11.6 ng/ml	14.3 ng/ml	1.0ng/ml
4	CPR	6.1 ng/ml	15.8 ng/ml	3.5 ng/ml	27.3 bg/ml
5	GAD	0.2 ng/ml	8.9ng/ml	Abandonó	----
6	MPR	6 ng/ml	8.3 ng/ml	9.8 ng/ml	----
7	IBV	2.1 ng/ml	13.4 ng/ml	12.3ng/ml	----
8	LGE	5.3 ng/ml	7.9 ng/ml	1.2 ng/ml	26.1 ng/ml
9	CVI	0.6 ng/ml	7.6 ng/ml	Embarazo	----
10	CSA	6.4 ng/ml	12.1 ng/ml	8.8 ng/ml	----
11	MCM	2.3 ng/ml	10.3 ng/ml	3.6 ng/ml	----
12	HCO	0.7 ng/ml	11.1 ng/ml	1.1 ng/ml	----
13	GNE	1.4 ng/ml	14 5 ng/ml	1.8 ng/ml	----
14	GCE	0.5 ng/ml	8.6 ng/ml	Abandonó	----
15	JS	0.75 ng/ml	10.5 ng/ml	1.1 ng/ml	9.1 ng/ml

Tabla No. 7 MEDICION DE GLUCEMIA Y BILIRRUBINA TOTAL.

No.	Paciente	Glucemia antes del Tratamiento (mg/dl)	Bilirrubina T. antes de tratamiento (mg/dl)	Glucemia después de Tratamiento (mg/dl)	Bilirrubina T. después del Tratamiento (mg/dl)
1	SAMS	80	0.7	89	0.5
2	SMJG	99	0.5	79	0.5
3	OLE	100	0.5	95	0.59
4	CRP	89	0.7	79	0.92
5	GAD	93	0.7	Abandonó	----
6	MPR	82	0.9	81	0.8
7	IBV	91	0.9	98	0.9
8	LGE	95	0.8	99	0.8
9	CVI	108	0.9	Embarazo	----
10	CSA	80	1.0	85	0.9
11	MCM	95	0.8	88	0.9
12	HCO	80	0.8	79	0.7
13	GNE	108	0.7	93	0.8
14	CGE	80	----	Abandonó	----
15	JS	112	0.94	100	0.8

Tabla No. 8 ULTRASONIDO ENDOMETRIAL (GROSOR)

No.	Paciente	Antes del Tratamiento (mm)	Después del Tratamiento (mm)
1	SAMS	7	5
2	SMJG	7.8	1.7
3	OLE	5.4	4
4	CRP	2.3	1.1
5	GAD	1.0	Abandonó
6	MPR	0.7	15
7	IBV	7	24
8	LGE	0.8	1.6
9	CVI	8	Embarazo
10	CSA	5	1.3
11	MCM	6	28
12	HCO	3.7	5.3
13	GNE	9	1.4
14	GCE	7	Suspendió
15	JS	2.5	No se visualizó

Tabla No. 9 BIOPSIA ENDOMETRIAL

NO	Paciente	Endometrio antes del Tratamiento	Endometrio después del Tratamiento
1	SAMS	No realizada	No realizada
2	SMJG	No realizada	No realizada
3	OLE	Retraso de 5 días	Retraso de 7 días
4	CRP	Retraso de 8 días	Retraso de 5 días
5	Retraso de 3 días	Abandonó	----
6	MPR	Retraso de 4 días	Normal
7	IBV	Retraso de 6 días	Normal
8	LGE	Retraso de 4 días	Normal
9	CVI	Retraso de 3 días	Embarazo
10	CSA	Retraso de 5 días	Normal
11	MCM	Retraso de 5 días	Retraso de 1 día
12	HCO	Retraso de 10 días	Normal
13	GNE	Retraso de 4 días	Retraso de 2 días
14	GCE	Retraso de 3 días	Suspendió
15	JS	Retraso de 6 días	Endometrio proliferativo tardío

Tabla No. 10 ASIGNACION DEL PUNTAJE PARA CADA PACIENTE SEGÚN
PARAMETROS DE EVALUACIÓN.

No.	Paciente	Al inicio del estudio	Al final del estudio
1	SAMS	9	11
2	SMJG	9	14
3	OLE	8	14
4	CRP	14	14
5	GAD	15	Abandonó
6	MPR	12	17
7	IBV	14	17
8	LGE	13	16
9	CVI	12	Embarazo
10	CSA	13	16
11	MCM	14	15
12	HCO	14	16
13	GNE	14	12
14	GCE	10	Suspendió
15	JS	9	12

Tabla No. 11 PARAMETROS DE EVALUACIÓN (POBLACION TOTAL 12 PACIENTES)

AL INICIO DEL ESTUDIO	AL FINAL DEL ESTUDIO
SINTOMATOLOGIA Dismenorrea= 0 Sangrado intermenstrual=12 --- 16,6% Ambos= 2 ---16.6% Asintomática=8 ---66,6%	SINTOMATOLOGIA Dismenorrea= 3--- 25% Sangrado intermenstrual=1 ---25% Ambos= 0 Asintomática= 8 --- 66 6%
DURACION DEL CICLO MENSTRUAL. 25 Días o menos= 4 --- 33.3% Más de 25días= 8 --- 66.6%.	DURACION DEL CICLO MENSTRUAL. 25 días o menos= 1 --- 8.3% Más de 25 días= 11 --- 91.6%.
CURVA DE TEMPERATURA CORPORAL BASAL Plana= 8 --- 66.6% Bifásica= 4 --- 33.3%.	CURVA DE TEMPERATURA CORPORAL BASAL Plana= 2 --- 16.6% Bifásica= 10 --- 83.3%.
MEDICION DE PROGESTERONA Menor de 10 ng/ml= 12 --- 100% Mayor de 10 ng/ml= 0.	MEDICION DE PROGESTERONA Menor de 10 ng/ml= 8 --- 66.6% Mayor de 10ng/ml= 4 --- 33.3%.
MEDICION DE GLUCEMIA Menor de 110 mg/dl = 11 --- 91.6% Mayor de 110 mg/dl = 1 --- 8.3%.	MEDICION DE GLUCEMIA Menor de 110 mg/dl = 0 Mayor de 110 mg/dl = 12 ---100%.
MEDICION DE BILIRRUBINA TOTAL Mayor a 1mg/dl = 0 Menor de 1 mg/dl = 11 ---91.6%.	MEDICION DE BILIRRUBINA TOTAL Mayor a 1 mg/dl = 0 Menor de 1 mg/dl = 12 --- 100%.
ULTRASONIDO ENDOMETRIAL Menor de 8 mm = 11 --- 91.6% Mayor de 8 mm = 1 --- 8.3%.	ULTRASONIDO ENDOMETRIAL Menor de 8 mm = 9 --- 75% Mayor de 8 mm = 3 ---25%.
BIOPSIA ENDOMETRIAL No realizada = 2 ---16.6% Retraso mayor a 2 días = 10 --- 83.3% Retraso de 2 días = 0 Normal = 0.	BIOPSIA ENDOMETRIAL No Realizada = 2 --- 16.6% Retraso mayor a 2 días = 3 --- 25% Retraso de 2 días = 1 --- 8.3% Normal = 6 --- 50%.

BIBLIOGRAFIA

ESTA TESIS
SALIR DE LA
NO DEBE
BIBLIOTECA

- 1.- Flores Lozano. Cabeza de Flores. Endocrinología. E D Méndez Editores. Tercera -
dición.1995. Pp. 362-67, 378.
- 2.- DeeGroot Leslie. Endocrinology. J. Vol. 3 E.D. Saunders.Thir Edition. 1995.
Pp.2046-52, 2075-76.
- 3.- Closton.Physiologic and Clinical Considerations in Phase Defects. Clin Obstet and
22:169, 1976
- 4.- Hiller Bogaard. Reichert. Eylard. Hall Hiller. Bogaard. Reichert. Maturation:
Aromatization of Androgens By Human Granulosa Cells In Vitro . J Clin Endocrinol
Metab 50: 640,1980.
- 5.- Speroff. Vande Wiele Regulation of the Human Menstrual Cycle. A m J Obstet
Gynec 109:234, 1971.
- 6.- Hillier. Reichert. Van Hall Control Preovulatory Follicular Estrogen Biosynthesis
in the Human Ovary. J Clin Endocrinol Metab 52: 847, 1981.
- 7.- Zeleznik.Premature Elevation of Systemic Estradiol Reduces Serum Levels of
Follicle - Stimulating Hormone and Lengthens the Follicular Phase of the
Cycle in Rhesus Monkeys. Endocrinology109: 352, 1981.
- 8.- Ryan. Petro Steroid Biosynthesis by Human Ovarian Granulosa and Thecal Cells.
J Clin Endocr 26: 46, 1966.
- 9.- Monter. Caraty. Karsch The Estradiol - Induced Surge of Gonadotropin - Releasing
Hormone in the Ewe. Endocrinology 127: 1375, 1990.

- 10 - Dunkel. Alfthan Stenman Selstam Rosberg. Albertsson - Wikland
Developmental Changes in 24 hour of Luteinizing Hormone and follicle Stimulating
Hormone from Prepuberty to Midstages of Puberty in Boys. J Clin Endocrinol Metab
74: 890, 1992
- 11.- Lemarchand - Beraud, Zufferey. Reymond. Rey Maturation of the Hypothalamo
- Pituitary - Ovarian Axis in Adolescent Girls. J Clin Endocr Metab 54:241, 1982.
- 12.- Laatikainen. Andersson. Kärkkäinen. Wahlström. Progesterin Receptor Levels in
Endometria With Delayed or incomplete Secretory Changes. Obstet Gynecol 62: 592,
1983.
- 13.- Luteal Phase Defects in the Rhesus Monkey: The Significance of Serum FSH. LH
Ratios. Wilks. Hodgen. Ross. J Clin Endocrinol Metab 43: 1261, 1976.
- 14.- Soules. McLaclan. Marit. Dahl. Cohen. Bremner. Luteal Phase Deficiency.
Characterization of Reproductiva Hormones over the Menstrual Cycle. J Clin
Endocrinol Metab 69: 804, 1989.
- 15.- Soules. Steiner. Clifton Bremner. Abnormal Patterns of Pulsatile Luteinizing
Hormone in Women With Luteal Phase Deficiency. Obstet Gynecol 63: 626, 1984.
- 16.- Yen Jaffe Reproductiva Endocrinology.. E.D Saunders. Third Edition. 1991. Pp:
339 - 41.
- 17.- Huang. Muechler Bonfiglio. Follicular Phase Treatment of Luteal Phase Defect
With Follicle - Stimulating Hormone in Infertile Women. Obstet Gynecol 64: 32, 1984.
- 18.- Wilson. Foster. Kronenberg. Larsen Williams Textbook of Endocrinology.
E.D Saunders. 9th edition 1998 Pp: 799. 801

- 19.- Dizerega. Hodgen. Follicular Phase Treatment of Luteal Phase Dysfunction
Fertil Steril 35: 428, 1981.
- 20 - Circulating Immunoreactive Inhibin Levels During The Normal Human Menstrual
Cycle. Clin Endocrinol Metab 65: 954, 1987.
- 21.- Jacobs. Balasch. Merlo. Vanrell. Wheeler. Strauss III. Blasco Endometrial
Cytosolic and Nuclear Progesterone Receptors in the Luteal phase Defect. J Clin
Endocrinol Metab 64: 472 1987.
- 22.- Schulz. Del Pozo. Künzing. Pattern of sexual steroids, prolactin, and
gonadotropic hormones during prolactin inhibition in normally cycling women. Am J
Obstet Gynecol 132: 561, 1978.
- 23.- McNelly. Soules The diagnosis of luteal phase deficiency: a critical review.
Fertility and Sterility. 50: 1, 1988.
- 24.- Downs. Gibson. Basal body temperature graph and the luteal phase defect. Fertil
Steril 40: 466, 1983.
- 25 - Stroott. Cargiellle. Ross. Lipsett. The Short Luteal Phase. J Clin Endocr 30: 246,
1970.
- 26.- Israel. Mishell. Stone. Thorneycroft. Moyer. Single Luteal phase serum
progesterone assay as an indicator of ovulation. Am J Obstet Gynecol 112:1043,
1972.
- 27.- Sherman Korenmen. Measurement of plasma LH, FSH, Estradiol and
Progesterone in Disorders of Human Menstrual Cycle: The Short Luteal Phase. J Clin
Endocrinol Metab 38: 89, 1974.

- 28.- Tredway. Commander Mishell. Moyer Correlation of endometrial dating with Luteinizing Hormone Peak. Am J Obstet Gynecol 117: 1030, 1973
- 29.- Current Therapy in Endocrinology and Metabolism. Wayne Bardin E.D. Mosby 5ª E.d 1994. Pp:204.
- 30.- Promegestone (Fra).
Http:// cri. Ensmo. Tr/ biam/www/ sub 2573. html.
Ann Endocrinol 1979, 40; 300.
- 31.- Serment. Petrescou. Renaud. Soutoul Promégestone, un progestatif puissant dans le traitement des insuffisances lúteales.(Fra). Extran de la Vie Medicale. 2/3 1984.
- 32.- Ojasoo .Promegestone, un nouveau progestatif. (Fra). J Gyn Obst Biol Repr. 12:697, 1983.
- 33 - Uzan. Denis. Pomi Varin Double - blind trial of promegestone (R5020) and lynestrenol in the tratment of Bening breast disease. Eu J Obst Gynecol and Repoduct Biology 43: 219, 1992
- 34.- Costilla Serna Luis. Cravioto Joaquín. Estadística Simplificada para investigación en ciencias de la salud. E.D Trillas. Primera Edición. 1991. Pp. 19,188-93.
E.D Trillas. Primera Edición. 1991. Pp: 19,188-93.
- 35.-Callen. Ecografía en Obstetricia y Ginecología. E.D Panamericana. Tercera c Edición. 1996. Pp:325.