

11217



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA



101

HOSPITAL DE LA MUJER
SECRETARÍA DE ENSEÑANZA
FRECUENCIA DE FASE LUTEINICA DEFICIENTE
COMO CAUSA DE INFERTILIDAD EN EL
HOSPITAL DE LA MUJER S.S.A.

JMB

295718

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO
DE LA ESPECIALIDAD EN:
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T A :
DR. JOSÉ LUIS PÉREZ FARRERA

L

ASESOR DE TESIS:

DRA. NELLY LEÓN RODRÍGUEZ



MÉXICO, D.F.

2001

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

II AGRADECIMIENTO A LA DRA. NELLY
EON RODRÍGUEZ INFINITO Y POR SU
INTERES INCONDICIONAL, SIN SU APOYO NO
HUBIESE SIDO POSIBLE LA REALIZACIÓN
DE ESTE ESTUDIO MIL GRACIAS.

AGRADECIMIENTO

A DIOS, AL SER SUPREMO POR DARMÉ EL SER Y
ALCAZAR UNO DE MIS ANHELOS MAS SOÑADOS,
GRACIAS DIOS MIO.

A MI MADRE, POR SU APOYO INCONDICIONAL,
ANTOMORAL COMO AFECTIVO, POR SU OPTIMISMO,
CONFIANZA, GRACIAS MAMA.

A MIS HERMANOS, A MI ABUELA TOMASA, QUE
SIEMPRE CONFIARON EN MI.

A TODOS LOS MEDICOS ADSCRITOS DEL HOSPITAL
QUE DE FORMA INCONDICIONAL Y SIN INTERES
ALGUNO ME BRINDARON SU CONFIANZA Y SUS
CONOCIMIENTOS, AGRADEZCO DE ANTEMANO SUS
ENSEÑANZAS.

A MI ESPOSA SILVIA, QUE CONVIVIO Y
COMPARTIO TODOS LOS FRACASOS Y
EXITOS DURANTE MI FORMACIÓN, GRACIAS
POR BRINDARME SU RESPALDO.

A MIS HIJAS: ALEJANDRA, NATALIE Y
ANDREA QUE HA SIDO LO MAS BELLO QUE
ME HA SUCEDIDO EN MI VIDA.

INDICE

I.	INTRODUCCIÓN	2
II.	ANTECEDENTES.	3
III.	JUSTIFICACIÓN.	14
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	15
V.	OBJETIVOS.	16
VI.	MATERIAL Y METODOS.	17
VII.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	18
VIII.	RESULTADOS.	19
IX.	CUADROS Y GRAFICAS.	21
X.	CONCLUSIONES.	26
XI.	REFERENCIAS.	28

I. INTRODUCCIÓN

Es el eje de la medicina de la reproducción que la fecundidad normal se vincula con una función menstrual fisiológica, la cual consta de desarrollo folicular, ovulación y función del cuerpo lúteo. La medicina reproductiva humana es una rama creciente y muy activa en la Gineco-Obstetricia actual por lo que resulta sobresaliente por los avances en las causas que generan y se resaltan.

Durante años, los primeros componentes de la función menstrual (desarrollo folicular y ovulación) han recibido mucha más atención desde el punto de vista clínico y de investigación. En este contexto, el cuerpo amarillo ha sido relativamente ignorado, y se trata de una estructura que no ha recibido la atención que se merece.

Un componente esencial de los sucesos de función reproductiva en la mujer es la creación y mantenimiento de una buena calidad de la fase lútea; la función es requerida para ambos sistemas; el de implantación normal y fisiológica postimplantación. Esto crea que alteraciones en la función lútea normal resulte en infertilidad.

II. ANTECEDENTES

A la esterilidad se le considera como un problema médico familiar, económico y social que incluye a ambos integrantes de la pareja, por lo que el estudio desde el punto de vista biológico debe ser integral. El objetivo de éste es descubrir la causa de la esterilidad, establecer el pronóstico de la futura fertilidad y ofrecer el tratamiento adecuado a cada caso.

Es necesario aclarar que en la literatura anglosajona, el término infertilidad significa que la pareja tiene dificultad para concebir o llevar un embarazo a término; en la literatura hispana se utiliza el término esterilidad para referirse a la incapacidad de concebir e infertilidad a la incapacidad de llevar un embarazo a término. Nos vamos a basar en los términos utilizados por la literatura hispana (27) (28).

1. **ESTERILIDAD.** Es la incapacidad de una pareja para lograr la concepción después de un tiempo determinado (mínimo un año) de vida sexual y sin control anticonceptivo voluntario. Se subdivide en:
 - a. **Esterilidad primaria:** Cuando la pareja nunca ha logrado un embarazo.
 - b. **Esterilidad secundaria.** Pareja con el antecedente de uno o varios embarazos (sin importar su culminación) y en la cual después de dos años de intentar una nueva gestación, existe incapacidad para lograrla.
2. **INFERTILIDAD.** Es la incapacidad de la pareja para llevar a un buen término la gestación con recién nacido normal, incluyendo la muerte neonatal temprana.
Se subdivide en :
 - a. **Infertilidad primaria:** Cuando después de tres embarazos consecutivos, nunca se ha logrado un embarazo de término con recién nacido normal.
 - b. **Infertilidad secundaria.** Existe el antecedente de uno o varios embarazos de término con recién nacido normal y posterior a esto, se presentan tres o más pérdidas consecutivas (23) (24)(27)(28).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que una pareja es estéril, cuando ha estado tratando y ha sido incapaz de conseguir un embarazo por lo menos en dos años (27)(28).

La patología ovárica como causa de esterilidad, involucra alteraciones de la foliculogénesis, ovulación y función del cuerpo lúteo, así como de la producción de esteroides y sustancias no esteroides y su interrelación, con el sistema nervioso central y otros tejidos endocrinos. Hay que mantener presente esta estrecha interrelación con el sistema nervioso central, ovarios y otros tejidos endocrinos (12)(24).

El defecto de fase luteínica fue primeramente descrita por Georgeanna Jonne en 1949, se etiquetó como anomalía de la fisiología menstrual, con desarrollo insuficiente o detenido del endometrio secretor (1)(5).

Es una entidad donde la progesterona es insuficiente para permitir la implantación y posterior crecimiento del huevo fecundado. Puede deberse a defectos del cuerpo lúteo para producir progesterona en cantidad y/o duración apropiadas o, a condiciones que hagan el endometrio refractario, aunque la progesterona esté dentro de un límite normal. Aquí la capacidad productora de estrógenos del cuerpo lúteo no está afectada (1)(5).

Ha sido una entidad sujeta a una gran controversia y aun en el momento actual no existe un consenso respecto a su importancia en fertilidad, fisiopatología, métodos, diagnósticos y tratamiento de elección. Se ha etiquetado como una anomalía de la fisiología menstrual, con desarrollo insuficiente o detenido del endometrio secretor (5)(24).

Parece vincularse con una producción limitada de progesterona por un cuerpo amarillo de vida corta mal desarrollado. Sin embargo, también es posible una falla del endometrio en su respuesta a progesterona adecuada. Se han vinculado con este "defecto" tanto la esterilidad primaria como el aborto espontáneo recidivante (3).

Posibles factores se implican en la fase luteínica deficiente, como son anomalías del eje hipotalámico, hipófisis, defectos ováricos, hiperprolactinemia, progesterona endometrial, defectos de receptor y causas iatrogénicas en el caso del tratamiento más empleado citrato de clomifeno y fertilización in Vitro (16) (17).

INCIDENCIA: Este defecto se considera para ser etimológico en aproximadamente 3% a 5% de los casos de infertilidad, algunas fuentes reportan una incidencia más alta para un 10%. Esto tiene también a ser implicado en el 35% de abortos de repetición del primer trimestre (13)(15)(16).

En México se menciona que su frecuencia oscila entre el 3 y 10% de las parejas estériles y del 30 al 40% de los abortos habituales y su incidencia en mujeres fértiles es alrededor del 6.6% (8) y también se ha observado en mujeres que la presentan también tienen ocasionalmente ciclos ovulatorios normales, por lo que su papel en esterilidad parece erróneamente no ser relevante. Las condiciones clínicas con las que se asocia más frecuentemente son: las inducciones de ovulación con citrato de clomifeno, gonadotrofinas y agonistas de GnRH, en donde su incidencia varía entre el 25 al 50%. Otras situaciones son la hiperprolactinemia, mujeres que corren ejercicios estenuantes, dietas severas, extremos de la vida reproductiva, ciclos inmediatamente posteriores a tratamiento con danazol, recanalizaciones de oviductos después de esterilizaciones tubarias, probablemente por alteraciones en el flujo sanguíneo ovárico e incluso en algunos casos de embarazos ectópicos muy tempranos, en donde la producción de progesterona no es suficiente para inhibir completamente una descamación menstrual y el reflujo de éste detiene la migración del huevo fecundado, además se le asocia a otras entidades clínicas como endometriosis, úteros septados, fibroleiomiomas uterinos, endometritis, adherencias intrauterinas y muy raramente en defectos de receptores de progesterona a nivel endometrial (8)(20)(24).

FASE LUTEINICA CORTA: Es relativamente poco común (5.2%) (Lenton y Cols. 1984) y se caracteriza por una reducción del intervalo entre la ovulación y el comienzo de las menstruaciones. La duración del cuerpo lúteo es inferior a 12 días, quizás debido a que las pequeñas células lueínicas son incapaces de sustituir a las grandes (por defecto de los receptores de LH). La progesterona puede ser normal (25).

FASE LUTEINICA INSUFICIENTE: Este tipo de deficiencia de FLD se observa con mayor frecuencia. El cuerpo lúteo dura más de 11 días pero la secreción de progesterona y la biopsia de endometrio son anormales. El endometrio presenta cambios secretorios que están retrasados 3 días de lo esperado o más (3)(25).

SEUDOINSUFICIENCIA LUTEINICA: La duración del cuerpo lúteo y de la progesterona es normal, pero la biopsia de endometrio muestra un importante retraso de la maduración. Para Kéller, que fue el primero en describir este síndrome, se trataría de un defecto de la sensibilidad de los receptores a las concentraciones normales de esteroides ováricos(3).

FISIOPATOLOGÍA: Puede involucrar alteraciones hipotalámicas, hipofisarias u ováricas que como factor común tiene el condicionar una foliculogénesis deficiente. Entre los factores endometriales destaca la desfavorable respuesta del endometrio a las influencias hormonales normales o ligeramente deficientes (24).

Se han identificado varias anomalías que podrían desempeñar un papel causal. Sin embargo, ninguna de ellas ha aparecido de forma constante en todos los estudios, lo que hace pensar que la insuficiencia luteínica no se debe a un mecanismo único. La deficiencia de la fase luteínica surge como resultado final de diversos factores que alteran la función ovárica y los ciclos menstruales ovulatorios, con retraso de la maduración endometrial. A pesar de ello, la deficiencia de la fase luteínica suele considerarse presente cuando hay maduración inadecuada del endometrio en sus componentes glandular o del estroma, un resultado generalmente vinculado con disminución de las cifras circulantes de progesterona. Pueden ocurrir defectos no sólo en los tres principales sitios de función ovárica sino también en tres sitios diferentes de conjuntos de señales de la hipófisis al ovario y endometrio. De este modo los defectos pudieran presentarse durante: la foliculogénesis, la función luteínica, o etapas tempranas de embarazo y por lo tanto los trastornos pueden afectar: el estímulo trópico, la respuesta luteínica o la respuesta endometrial (4)(5)(9).

Se considera que es crecientemente indicativa la importancia del trabajo del mecanismo opioidérgico en los niveles del hipotálamo en el control de gónada y función menstrual en la mujer. Modulaciones de frecuencia y amplitud de la actividad secretoria de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) tienden a ser mediada a través de una acción inhibitoria de opioides endógenos. La unión funcional de los opioidérgicos, el sistema GnRH es un evento esteroide-dependiente del ovario. El efecto de recontrol negativo de esteroides ováricos sobre la secreción de

gonadotropinas puede, en parte, ser altamente, mediada en incremento en los mecanismos opioidérgicos.

Los mecanismos primarios postulados para esta alteración de los pulsos de hormona luteinizante pudieran influir efectos suprahipotalámicos anormales que alteren el generador de pulsos de GnRH o un defecto intrínseco en el hipotálamo. En pacientes con hiperprolactinemia y amenorrea hipotalámica funcional sin duda, participan en la regulación de la frecuencia y amplitud de pulso de hormona luteinizante. Durante la fase folicular tardía y luteínica tardía del ciclo menstrual espontáneo en mujeres normales, ocurren pulsos de la hormona luteinizante simultáneo con los de prolactina. Las cifras elevadas de prolactina, también se vinculan con fases luteínicas cortas y disminución de la progesterona sérica y de pregnandiol. En una paciente con hiperprolactinemia, la depresión de la función de generador de pulsos de GnRH sería de esperar que produjera una anomalía de la frecuencia de pulsos de hormona luteinizante.

La producción de prolactina obtenida por secreción tardía durante ciclos normales y por explicación similar obtenida durante ciclos con deficiencia de la fase lútea fue comparada. La cantidad de prolactina producida in vitro se correlacionó con el grado de decidualización histológica. Sin embargo, muestras de defecto de la fase luteínica en la producción endometrial produce significativamente menos prolactina, que los que se hicieron en los tejidos controles del mismo dato ideal menstrual.

En un estudio que se realizó para evaluar la secreción de B-endorfinas en casos de normoprolactinemia de la fase luteínica deficiente, se examinaron muestras séricas de sangre para los días 18 y 26 del ciclo menstrual, fueron examinados para B-endorfinas, progesterona, estradiol y prolactina en casos de fase luteínica deficiente y controles. El diagnóstico de la fase luteínica fue previamente basado en determinaciones de progesterona sérica y biopsia endometrial premenstrual. Los niveles de B-endorfinas plasmáticas en casos de fase luteínica deficiente varían de 2.4 a 5.7 pmol/L, siendo significativamente superiores que en los casos controles por 146% ($p < 0.0005$), a pesar de la significativamente disminución de progesterona sérica en casos de fase luteínica deficiente. Niveles de estradiol sérico no difieren significativamente de estos casos controles. Como conclusión se llegó que la

posibilidades fuentes de B-endorfinas altas y su implicación en la etiología de fase luteínica deficiente son una explicación (4).

En la fase folicular temprana normal, las cifras de inhibina disminuyen a pesar de crecientes de hormona foliculoestimulante. En pacientes con fase luteínica deficiente demostraron disminución de las cifras de inhibina en las fases folicular temprana y media, esto pudiera representar un problema con la respuesta de las células de la granulosa a cifras normalmente elevadas de Hormona Foliculo Estimulante (3).

Durante la fase luteínica deficiente el cuerpo amarillo parece ser sitio exclusivo de producción de progesterona y cuando se extirpa el cuerpo amarillo a mitad de la fase luteínica se induce una declinación de las cifras de progesterona con aparición prematura de la menstruación. Las células constitutivas del cuerpo lúteo humano pueden separarse con respecto a su tamaño en subgrupos de células grandes (20 a 30 μm) o pequeñas (5 a 20 μm) y se ha trazado la derivación de estas células a partir de la granulosa preovulatorias y células de la teca, respectivamente. Las células grandes parece encargarse de la secreción basal de progesterona independiente de hormona luteinizante durante la fase luteínica. Por el contrario, las células pequeñas tienen una secreción de progesterona dependiente de hormona luteinizante y pudiera encargarse de la secreción episódica de la hormona en respuesta a hormona luteinizante y el aumento de la cifra de progesterona durante el rescate luteínico por gonadotropina coriónica humana. Las deficiencias en la producción de progesterona por células luteínicas grandes o pequeñas pudiera ser la causa de una transformación secretora inadecuada en la porción temprana o tardía de la fase luteínica, respectivamente. Un defecto de la fase lútea tiende a ser generalmente definido como una función anormal ovárica específicamente involucrando la producción de progesterona por el cuerpo lúteo. Una fase lútea anormal tiende a ser caracterizada por un decremento en la esteroidogénesis. Estas alteraciones hormonales en el periodo preovulatorio tiende a ser propuesto como un mecanismo que predispone posiblemente el folículo dominante para luteinización alterada y función anormal del cuerpo lúteo. Una explicación alternativa para la fertilidad asociada con la fase luteínica deficiente puede ser secundaria a la falla en la respuesta orgánica para responder apropiadamente a estímulos hormonales (9).

Un endometrio deficiente en receptores de progesterona puede ser medianamente responsable de una respuesta no adecuada a la progesterona para desarrollar una maduración endometrial anormal y por lo tanto no ser útil en el proceso de nidación del blastocito. En un estudio que realizaron Spirtos N, y Cols. Postula una deficiencia de receptores de progesterona en endometrio secretor como causa de insuficiencia de pseudocuerpo amarillo. Este posible mecanismo es apoyado por un informe de una mujer estéril con cifras circulantes normales de progesterona pero maduración granulocistomática endometrial incompleta repetitiva y disminución notoria de sitios citosólicos de unión a progesterona de alta afinidad en endometrio. Esta observación pudiera explicar el hallazgo clínico frecuente de endometrio inmaduro con cifras normales de progesterona.

Aunque una deficiencia de receptores pudiera producir insuficiencia de un pseudocuerpo amarillo, su aparición parecer ser un suceso raro (22)(26).

DIAGNOSTICO: Clínicamente, los defectos del cuerpo lúteo se pueden manifestar como ciclos menstruales cortos o la aparición de manchas ("spotting") antes de la menstruación, los cuales se encuentran relacionados con esterilidad y/o pérdida recurrente del embarazo (17).

Para su diagnóstico se utilizan las gráficas de temperatura basal, las determinaciones de progesterona a la mitad de la fase lútea o de su metabolito pregnandiol en orina en menor grado y la biopsia endometrial. Lo más conveniente es utilizar más de una posibilidad diagnóstica (24).

En algunas ocasiones es difícil realizar el diagnóstico de la fase luteínica deficiente, la cual ha sido comprobada en el marco de la investigación. Varios autores han realizado determinaciones hormonales diarias en mujeres infértiles con retraso de la maduración observado en las biopsias de endometrio tomadas en distintas ocasiones. Todos ellos han encontrado concentraciones hormonales integradas de progesterona significativamente inferiores a la de mujeres fértiles de control y algunos también han observado este fenómeno en las concentraciones de estradiol e inhibina. Sin embargo no es posible hacer determinaciones diarias sistemáticas. En la práctica

clínica, el diagnóstico de fase luteínica deficiente debe ser hecho con gran prudencia, puesto que ninguno de los métodos utilizables resulta plenamente útil.

Es importante conocer el día de ovulación para la duración del cuerpo lúteo y confirmar el diagnóstico de cuerpo lúteo corto, proporcionándonos asimismo una referencia mucho más fidedigna de la regla siguiente para fechar la biopsia de endometrio. Una de las formas más cómodas de conseguirlo es a través de la medición de temperatura puede comenzar a elevarse entre 5 días antes y 4 días después del comienzo de la luteinización. En la actualidad, existen equipos de gran sencillez de empleo que permiten a la mujer identificar por sí misma su pico de hormona luteinizante en la orina. El pico de hormona luteinizante comienza como promedio, 32 horas antes de la ovulación y el pico urinario muestra un retraso de 6 a 8 horas.

Las determinaciones obtenidas de progesterona en ciclos en los que se ha producido la concepción indican que el umbral compatible con una fertilidad normal es de 10ng/ml (2)(5).

En la fase luteínica deficiente el diagnóstico por biopsia de endometrio no es un desorden simple, sino más bien una disfunción de espectro que ambos reflejan, el ciclo endometrial y anomalías del ciclo ovárico. La biopsia de endometrio refleja exactamente el estado funcional de ambos; los ciclos ováricos y el ciclo endometrial y puede ser usada para determinar adecuadamente la terapia (6)(13).

El defecto del cuerpo lúteo se diagnostica mejor mediante una biopsia premenstrual del endometrio. El desarrollo secretorio debe estar desfasado por lo menos en tres días (menos desarrollo de lo que se esperaba) cuando se registra e interpreta de acuerdo con el inicio del periodo menstrual subsecuentes en las pacientes en quien se sospecha defecto del cuerpo lúteo requieren que se documente el defecto mediante biopsias del endometrio durante dos ciclos por lo menos para establecer que efectivamente hay un defecto repetitivo significativo.

Scott R. Y Cois. En un estudio realizado en un año, apoyado por 5 patólogos en una evaluación del impacto de variabilidad microscópica en cambios endometriales y

el diagnóstico de fase lútea deficiente, redactaron cada una de las muestras usando los mismo criterios y registraron los resultados en una forma similar. Se concluyó que los datos histológicos de biopsia de endometrio son subjetivos, pero tiene un pequeño pero altamente significado clínico microscópico variablemente que puede tener un mayor impacto en el tratamiento clínico. Estas variaciones microscópicas fueron pequeñas, como evidencia por lo patólogos agregando con un día al asignado originalmente con una tasa del 86% de los casos, tomando en consideración que la fecha ideal es antes de la menstruación en los días 24 y 26. Otro dato importante de la biopsia es el diagnóstico de la fase lútea persistente que requiere de la toma de biopsia en 2 ciclos consecutivos (6).

La existencia de la fase lútea deficiente es una entidad. Es necesario estudios de control para evaluar la contabilidad del proceso o fase histológica del endometrio tan bueno como otras técnicas usadas para definir fase lútea persistente para la distinción de esta paciente (6).

El conocimiento más simple histológico del endometrio en la fase lútea es, más recientemente una producción de ciertas proteínas por el endometrio, la producción de moléculas de adhesión, y la aparición de pinópodos endometriales a lo largo de la superficie endometrial. La apariencia de los pinópodos, es un marcador especialmente atractivo, porque ellos son solamente observados por un corto periodo de tiempo en la mitad de la fase lútea y ellos aparecen sobre la superficie del endometrio que es la aproximación más estrecha para la implantación del blastocito.

La precisa función de los pinópodos no es clara. Reportes previos tienen a sugerir que esas protecciones citoplasmáticas son responsables para la pinocitosis de secreciones uterinas y macromoléculas. En particular, esto ha provisto la demostración que la receptividad endometrial podría ser inducida por el uso de estradiol y progesterona exógena. Los efectos de la progesterona sobre la receptividad endometrial son claros, por lo menos con respecto a la necesidad por la progesterona para generar los cambios lúteos típicos, y la apariencia secretoria del endometrio (18).

Bradford y colaboradores llegaron a la conclusión que la fase lútea temprana de ciclos sometidos en controles de hiperestimulación ovárica, es caracterizada por elevaciones de niveles séricos de progesterona durante el periodo periovulatorio observado en fracciones histológicas endometriales y una ausencia de pinópodos endometriales en el tiempo de implantación del embrión. Se especula que esos niveles altos de progesterona en la fase lútea temprana causa luteinización prematura endometrial y una aparición prematura de la venta de implantación. (9) (10)

El uso de la ultrasonografía transvaginal ha permitido recientemente la observación no invasiva de los cambios característicos que ocurren en el endometrio a lo largo del ciclo menstrual. Se ha informado de algunas imágenes endometriales que pueden tener un valor predictivo para el embarazo después del tratamiento de infertilidad.

La biopsia de endometrio ha sido el método estándar para evaluar el desarrollo del endometrio en la fase lútea. La biopsia de endometrio es un procedimiento invasivo que ocasiona algún malestar al paciente y podría interrumpir potencialmente implantación en un ciclo de concepción (23). Sin embargo aunque el aspecto endometrial sobre la ultrasonografía aparezca para reflejar transformación secretoria, no puede reemplazar la biopsia endometrial para la evaluación del desarrollo endometrial, lúteo (14)(21).

TRATAMIENTO: El tratamiento inicial de los defectos del cuerpo lúteo consiste ya sea en administrar citrato de clomifeno durante la fase folicular del ciclo o en administrar progesterona complementaria después de la ovulación. La razón para usar clomifeno es que los elevados niveles de gonadotropinas inducidos por el clomifeno originan una mejor formación de folículos y los mejores folículos se traducen en un cuerpo lúteo de funcionamiento normal. En una paciente ovulatoria con un defecto del cuerpo lúteo rara vez es necesario administrar más de 50 mg diarios de citrato de clomifeno entre los días 5 y 9 del ciclo (19).

Un tratamiento alternativo para los defectos del cuerpo lúteo es la reposición de progesterona. Las pacientes son tratadas con 25 mg de progesterona en óvulos vaginales aplicados dos veces al día, empezando aproximadamente dos días después de la ovulación (indicada por la elevación de la temperatura basal) y continuando

hasta que tenga lugar el embarazo o hasta que presente una menstruación. Las pacientes que logran el embarazo con este régimen deberán recibir terapia sustitutiva de progesterona, por el caproato de 17 hidroxiprogestero en una dosis de 250 mg dos veces por semana, hasta que ocurra el cambio placentario (aproximadamente a las 12 semanas de embarazo. Si no se dispone de óvulos de progesterona, pueden administrarse diariamente 12.5 mg de progesterona en aceite por vía intramuscular. Sin embargo la administración diaria de progesterona en aceite produce malestar notable en el sitio de la inyección. Cualquiera que sea el tratamiento elegido, es de importancia vital que la biopsia de endometrio se repita en un ciclo de tratamiento para comprobar que en realidad se corrigió el defecto. Si ninguna de estas terapias tiene éxito en corregir el defecto, o si el embarazo no se presenta en el transcurso de 6 ciclos de tratamiento deberá considerar el tratamiento de gonadotropina menopaúsica humana (8).

Se ha demostrado que algunas formas de fase lútea deficiente pueden ser sucesivamente tratadas tempranamente con hormona foliculo estimulante purificada, ya que no altera el modelo de secreción normal del endometrio (5).

III. JUSTIFICACION

En el Hospital de la Mujer de la SSA de la Ciudad de México, se maneja un importante número de pacientes que ingresan al servicio de Ginecología y Obstetricia, no teniendo los porcentajes adecuados de pacientes que acuden por infertilidad o esterilidad.

Se observó que en el año de 1993, durante el primer semestre hubo 4,838 ingresos de pacientes obstétricas de las cuales 1,307 presentaron abortos, en otras palabras la tasa de aborto anual en este Hospital fue de 30.2 % y de este porcentaje puede haber un importante número de pacientes que la causa de estos haya sido una fase lútea deficiente. Nuestro propósito en este estudio es investigar la relación de fase lútea deficiente como causa de infertilidad en pacientes con perdida gestacional recurrente del primer trimestre, ya que muchas veces no son estudiadas adecuadamente para indagar las causas de los abortos, por lo cual se plantea un problema que a nuestro juicio falta conceptos por establecer y conocer a pesar de los conocimientos que se tienen, ya que de tratarse así mejoríamos la fertilidad de la paciente y el futuro reproductivo de esta patología en la evolución del embarazo.

El número de aborto que se presentaron en el periodo de 1994 a 1999 fueron un total de aproximadamente 6,580 con un promedio de 1,316 aborto por año.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿ Qué porcentaje de pacientes con antecedente de perdida gestacional recurrente del primer trimestre tienen fase lútea deficiente y sea ésta la causa de infertilidad, entre la población que acude al Hospital de la Mujer ?

V. OBJETIVOS

GENERAL

1. Determinar la incidencia de fase lútea deficiente en pacientes femeninos con antecedentes de abortos espontáneos consecutivos que acuden al Hospital de la Mujer, del periodo comprendido del 1º de enero al 30 de junio del 2000.

PARTICULAR

1. Determinar el grupo de edad más afectado.
2. Determinar el grado de paridad de pacientes con fase lútea deficiente.

VI. MATERIAL Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO

Este estudio se llevo a cabo en forma prospectiva, longitudinal, observacional y descriptiva en el Hospital de la Mujer, SSA, sobre la incidencia de la fase lútea deficiente como causa de infertilidad, en paciente que presentaban abortos del primer trimestre y posteriormente se seleccionaron aquellas que tenían dos ó más perdidas de embarazo del primer trimestre, que acudieron al servicio de Ginecología y Obstetricia de este Hospital, en el periodo comprendido del 1° de enero al 30 de junio del 1993.

UNIVERSO DE TRABAJO

De 658 pacientes que acudieron al Hospital de la Mujer por aborto se captaron 362 pacientes con el diagnóstico de aborto incompleto del primer trimestre y se seleccionaron 58 pacientes por tener antecedentes de 2 abortos o más del primer trimestre, con edades entre 18 años y 35 años, donde se determino progesterona sérica en el día 21° – 23° del ciclo y que presentaban una cifra menor de 10 ng/ml, se les realizó biopsia de endometrio en el día 23° o 24° del ciclo para confirmar el diagnostico de fase lútea deficiente.

CRITERIOS DE INCLUSION

Se incluyeron en el estudio a pacientes femeninos con las siguientes características: que tuvieran más de 18 y menos de 35 años de edad, que ingresaran al servicio de tococirugia por aborto incompleto con antecedentes de dos o más abortos espontáneos consecutivos, a las cuales se les dio cita en consulta externa, donde se les programó progesterona sérica en los días 21-23 del ciclo, y a las que tuvieron menos de 10 ng/ml, se les programó biopsia de endometrio en los días 23-24 del ciclo.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Se excluyeron del estudio a las pacientes con las siguientes características. Que no aceptaron participar en el estudio, o que no aceptaron realizarse los métodos diagnósticos, las que tuvieran malformaciones congénitas, endocrinopatias, infecciones o que los abortos hayan sido provocados.

VII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el proceso del análisis estadístico se utilizaron una computadora Compaq 7973 a 128 Mhz, impresora de inyección de tinta Hewlett Packard Deskjet 695C y el procesador de textos Microsoft Word y Excel 2000 con edición multimedia para Windows '98.

Se realizó un análisis que consistió en primer lugar, en valorar a las pacientes que ingresaron al Hospital que ingresaron con diagnóstico de aborto incompleto del primer trimestre, en el periodo comprendido del 1º de enero al 30 de junio del 1993, de las cuales se seleccionaron en el estudio a las pacientes que cumplieron los criterios, a las cuales se les realizó progesterona sérica en el día 21-23 del ciclo menstrual y a las que tuvieron menos de 10 ng/ml se les realizó biopsia de endometrio en el día 23-34 para confirmar el diagnóstico de fase lútea deficiente, para posteriormente obtener su incidencia y se valoró su frecuencia de acuerdo a las siguientes variables independientes:

1. Edad.
2. Antecedentes personales patológico.
3. Antecedentes ginecoobstétricos:
 - a) Número de gestaciones
 - b) Número de abortos
 - c) Número de partos
 - d) Número de cesáreas
4. Pérdidas perinatales

Finalmente se obtuvieron los porcentajes y gráficas de las variables independientes entre pacientes con fase lútea deficiente y pacientes con aborto del primer trimestre y en aquellas con pérdida recurrente del embarazo.

VII. RESULTADOS

Durante el desarrollo de esta Tesis, acudieron al servicio de urgencias, UTQ y consulta externa de Ginecología y Obstetricia del Hospital de la Mujer SSA, seleccionando un total de 362 pacientes con el diagnóstico de aborto del primer trimestre, en el periodo comprendido del 1° de enero al 30 de junio del 1993; de las cuales 277 (76.5%) fueron abortos del primer trimestre y 85 (23.5%) del 2° trimestre, (figura No. 1).

De las pacientes con aborto del primer trimestre (277) se captaron 58 (21%) por tener los siguientes criterios: antecedentes de 2 o más abortos espontáneos consecutivos del primer trimestre, mayores de 18 años y menores de 35 años de edad, que aceptaron participar en el estudio, que no tuvieran malformaciones, endocrinopatías, infecciones o que los abortos hayan sido provocados, (figura No. 2).

A las 58 pacientes captadas, se les indicó y realizó progesterona sérica en el día 21-23 del ciclo menstrual, encontrándola anormal en 28 pacientes (48.3%), por obtener cifras menores de 10 ng/ml, lo cual nos traduce fase lútea deficiente. El resto de las pacientes (n=30 – 51.7%) se encontró con niveles de progesterona mayores de 10 ng/ml por lo que se descartó fase lútea deficiente, (figura No. 3).

A todas las pacientes con niveles séricos de progesterona menores de 10 ng/ml, se les realizó biopsia de endometrio para confirmar el diagnóstico, con cánula de pipelle, encontrando en 24 de ellas (85.7%) un endometrio refractario, siendo notorio un retraso en el endometrio secretor de más de 3 días y no rebasando 4 días y en 4 pacientes (14.3%) se encontró un endometrio de tipo proliferativo. Por lo que se confirmó en todas las pacientes por las anomalías del endometrio fase lútea deficiente, (figura No. 4).

Del total del paciente con abortos del primer trimestre (277), el número de pacientes con fase lútea deficiente fueron 28, lo que representa un porcentaje del 10.1 (figura No. 5).

En lo que respecta al análisis del grupo de edad más afectado, se realizó 5 grupos de edad abarcando de los 18 a 35 años de edad, correspondiendo el diagnóstico de fase lútea deficiente en las pacientes de la siguiente manera: en el grupo de 18 – 20 años 4 pacientes (14.3%); de 21-23 años 6 pacientes (21.4%); de 24-26 años 7 pacientes (25%); en el de 27-29 años 9 pacientes (32.1%); en el de 30-32 años 2 pacientes (7.2%) y en de 33-35 años 0 pacientes (0%). Por lo anterior el grupo más afectado fue el de 27 – 29 años y el menos afectado el de 33- 35 años, (figura 6).

En relación al número de gestaciones observamos a 12 pacientes con 2 gestaciones en un 42.8%; a 8 pacientes con 3 gestaciones en un 28.6%; a 7 pacientes con 4 gestaciones en un 25%; y a 1 pacientes con 5 gestaciones en un 3.6%, (figura No. 7). Cabe mencionar que el total de embarazos en la vida de estas pacientes analizadas fue de 81.

En cuanto al número de abortos que han tenido las pacientes en su vida, la relación es la siguiente: 19 pacientes con 2 abortos (67.8%), 8 pacientes con 3 abortos (28.6%) y 1 paciente con 4 abortos (3.6%), siendo un total de abortos en la vida es estas pacientes de 66, (figura No. 8).

En relación al número de partos y cesáreas: 6 pacientes han tenido 1 parto (21.4%); 3 pacientes han tenido 2 partos (10.7%); y 3 pacientes 1 cesárea (10.7%), no habiendo más paridad en nuestro grupo de pacientes, (figura No. 9).

Con lo anterior encontramos que el total de gestaciones en toda la vida de las pacientes fue de 81, habiendo 66 abortos (81.5%), 12 partos (14.8%), y 3 cesáreas (3.7%), siendo un porcentaje de paridad muy bajo, (figura No. 10).

IX. CUADROS Y GRAFICAS

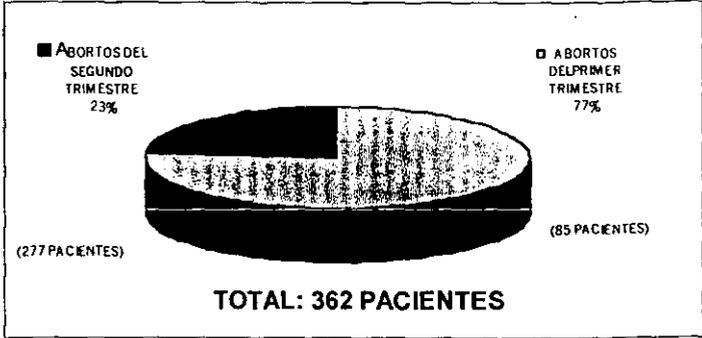


Fig. No. 1 INCIDENCIA DE ABORTOS DEL PRIMER TRIMESTRE DE LA TOTALIDAD DE PACIENTES QUE ACUDIERON DEL 1º DE ENERO AL 30 DE JUNIO DEL 2000 AL HOSPITAL DE LA MUJER, SSA.



Fig. No. 2 PORCENTAJE DE PACIENTES CON ABORTO DEL PRIMER TRIMESTRE CON CRITERIOS DE INCLUSIÓN POSITIVOS

PROGESTERONA SERICA DEL DIA 21-23 DEL CICLO	CASOS	%
MAYOR DE 10 ng/ml (NORMAL)	30	21,7
MENOR DE 10 ng/ml (ANORMAL)	28	48,3
TOTAL	58	100

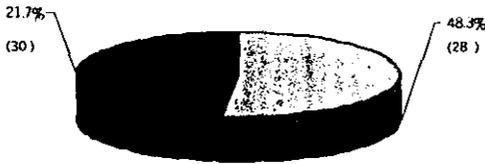


Fig. No. 3 CUADRO Y GRAFICA DE INCIDENCIA DE FASE LUTEA DEFICIENTE POR DETERMINACIÓN DE PROGESTERONA SERICA.

BIOPSIA DE ENDOMETRIO	CASOS	%
ENDOMETRIO SECRETOR CON RETRASO DE 3-4 DIAS	24	85,7
ENDOMETRIO PROLIFERATIVO	4	14,3
TOTAL	28	100

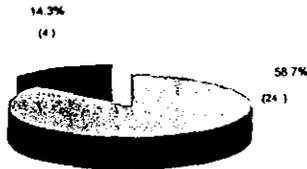


Fig. No. 4 CUADRO Y GRAFICA DE CONFIRMACIÓN DE FASE LUTEA DEFICIENTE POR BIOPSIA DE ENDOMETRIO, EN PACIENTES CON PROGESTERONA SERICA ANORMAL.

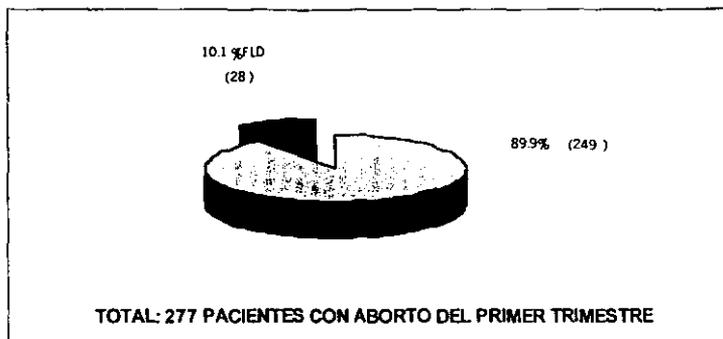


Fig. No. 5 GRAFICA DE INCIDENCIA DE LA FASE LUTEA DEFICIENTE EN PACIENTES CON ABORTOS DEL PRIMER TRIMESTRE.

EDAD EN AÑOS	CASOS	%
18-20	4	14.3
21-23	6	21.4
24-26	7	25.0
27-29	9	32.10
30-32	2	7.10
33-35	0	0

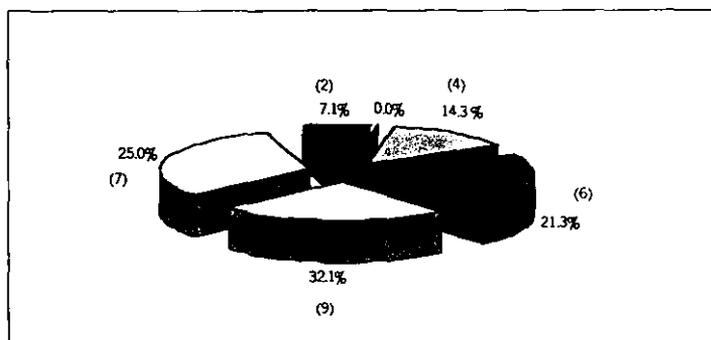


Fig. No. 6 CUADRO Y GRAFICA DE INCIDENCIA DE FASE LUTEA DEFICIENTE SEGÚN EL GRUPO DE EDAD.

NUMERO DE GESTACION	CASOS	%
2 GESTACIONES	12	42.8
3 GESTACIONES	8	28.6
4 GESTACIONES	7	25.0
5 GESTACIONES	1	3.6
TOTAL	28	100

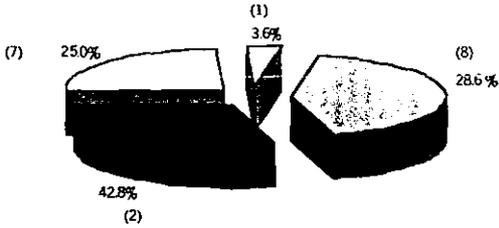


Fig. No.7 CUADRO Y GRAFICA QUE ANALIZAN EL NUMERO DE GESTACIONES DE LAS PACIENTES CON FASE LUTEA DEFICIENTE.

NUMERO DE ABORTOS	CASOS	%
2 ABORTOS	19	67.8
3 ABORTOS	8	28.6
4 ABORTOS	1	3.6
TOTAL	28	100

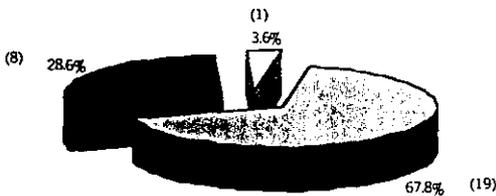


Fig. No. 8 CUADRO Y GRAFICA QUE INDICAN EL NUMERO DE ABORTOS EN PACIENTES CON FASE LUTEA DEFICIENTE.

NUMEROS DE PARTOS	CASOS	%
0 PARTOS	16	57.2
1 PARTO	6	21.4
2 PARTOS	3	10.7
3 PARTOS	0	0
1 CESAREA	3	10.7
2 CESAREAS	0	0
TOTAL	28	100

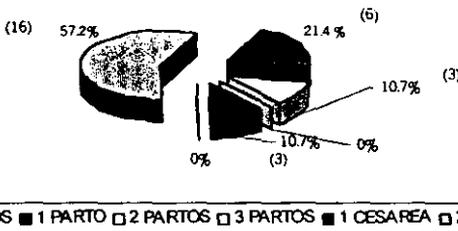


Fig. No. 9 CUADRO Y GRAFICA DE INCIDENCIA DE PARTOS Y CESAREAS EN PACIENTES CON FASE LUTEA DEFICIENTE.

GESTACION EN TOTAL	CASOS	%
ABORTOS	66	81.5
PARTOS	12	14.8
CESAREA	3	3.7
TOTAL	81	100

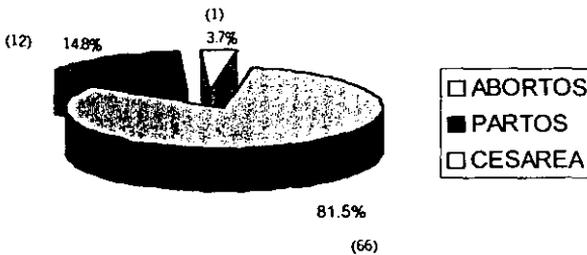


Fig. No. 10 CUADRO Y GRAFICA QUE INDICAN EL NUMERO DE GESTACIONES EN TODA LA VIDA DE LAS PACIENTES CON FASE LUTEA DEFICIENTE.

X. CONCLUSIONES:

Lo sobresaliente que guarda la investigación realizada del estudio de la fase lútea eficiente como factor de infertilidad, tiene fundamental trascendencia de acuerdo a los datos obtenidos en este estudio, ya que aún continúan controversia sobre esta área.

En este estudio después de revisar 362 pacientes que ingresaron con el diagnóstico de aborto incompleto del primer trimestre, se encontró 277 pacientes con abortos del primer trimestre y de éstas 58 con pérdidas gestacionales recurrentes, de las cuales se diagnosticaron a 28 pacientes con fase lútea deficiente, representando un 48.3 % correspondiendo a un 10.1% de las pacientes con el diagnóstico de aborto incompleto del primer trimestre. Por lo que se establece que ésta patología es evidente en nuestras pacientes, por lo que en ocasiones no reconocemos su importancia y por consiguiente contribuye a un mayor número de pérdidas gestacionales.

La fase lútea deficiente sigue siendo un problema de infertilidad y motivo de frustración para el médico y la paciente, cuando no es diagnosticada oportunamente.

La determinación de progesterona sérica, realizada en los días señalados es necesaria, así como también la toma de biopsia de endometrio para confirmar el diagnóstico en los días establecidos, ya que el endometrio muestra la deficiencia de progesterona al ser refractario a ésta, como es sabido la morfología del endometrio es altamente modificada por las hormonas esteroides ováricas, cuyos cambios se reflejan rápida y específicamente en él, por lo que nos obliga a analizar el examen histológico de éstas pacientes.

La edad promedio de presentación fue de 26.5 años, observando una mayor incidencia en el grupo de edad de 27-29 años, lo que representó un 32.1%, esto indica los siguientes aspectos interesantes:

- a. Mayor número de antecedentes obstetricos adversos (abortos), pues requieren una valoración adecuada y toma de decisiones oportunas.
- b. Es conveniente iniciar un tratamiento bien establecido para lograr embarazos a término, ya que de pasar por alto su diagnóstico,

condicionarían mayor número de pérdidas gestacionales recurrentes o mayor dificultad para embarazarse.

Nuestro mayor número de pacientes se ubicaron entre 2 y 3 pérdidas de embarazo tempranas por paciente. De tal forma analizando el número de embarazos en toda la vida de las pacientes (n=81), se observó que es muy alto el índice de abortos, encontrando un 85.5% con tan solo un 18.5% de embarazo de término, siendo muy probable que un gran porcentaje de estos hayan sido por fase lútea deficiente, ya que en las primeras 10 semanas de embarazo es indispensable la producción de progesterona por el cuerpo lúteo y de no haber niveles adecuados, puede originar un aborto.

En lo que se respecta al porcentaje de paridad es muy bajo el 18% en comparación a la posibilidad de parto exitoso de un producto sano en nuestro medio que es de aproximadamente 50% en cada paciente.

Es indispensable un abordaje adecuado en esta paciente, ya que la forma de proceder ante la pareja infértil se ha tecnificado considerablemente y las pacientes sumen cada vez con mayor dificultad una instrucción creciente de la tecnología. Por lo que uno de los retos es compensar los métodos invasores de diagnóstico por un esfuerzo de humanización del tratamiento, desactivando así ciertos círculos viciosos ligados al estrés; permitiendo una valoración en forma personalizada que elimine la angustia y desesperación de la paciente y su pareja.

La fase lútea deficiente es una causa importante de infertilidad en la vida reproductiva de la mujer, sin olvidar que puede estar relacionadas a causas genéticas, anatómicas, autoinmunitarios, enfermedades metabólicas, infecciosas, endocrinas y problemas multifactoriales, de ahí que la valoración y el tratamiento debe siempre enfocarse en forma individualizada.

Con las características de este estudio consideramos pertinente la administración de progesterona en cualquiera de sus presentaciones desde el inicio de la gestación como una medida preventiva, resaltando que esta conducta de tratamiento no perjudica al feto y traduce en beneficio de la misma, sobre todo en aquellas pacientes que han tenido antecedentes de abortos.

IX. REFERENCIAS

1. McGregor J.A, French J.I. Untreated luteal phase deficiency as another possible risk factor for preterm delivery. *Am J. Obstet. Gynecol.* Vol. 165, No. 2, August 1991, PP 485-6.
2. Fruzzeti E. Flutamide in hirsute women. *Fertility and Sterility.* Vol. 60, No. 5, Nov. 1993, PP 807-12.
3. Blacker C.M, Ginsburg K.A, and Cols. Unexplained infertility: evaluation of the luteal phase; results of the National Center for Infertility Research at Michigan. *Fertility and Sterility.* Vol. 67, No. 3, March 1997, PP 437-42.
4. Shaarawy M, shaaban H. A, Eid M, M, Abdel O. Plasma B-endorphin level in cases of luteal phase *Fertility and Sterility.* U.S.A. Vol. 56, No. 2, august 1991. PP 248-53.
5. Balasch J, Jovel.C. Marquez M, Vanrell J. Early follicular phase follicle-stimulating hormone treatment of endometrial luteal phase deficiency. *Fertility and Sterility* Vol. 54, No. 6 Dec. 1990. PP 1004-7.
6. Scott R, Sneyder R.R, and Cols. Evaluation of the impact of intraobserver variability on endometrial dating and the diagnosis of luteal phase defects. *Fertility and Sterility, U.S.A* Vol.60, No. 4 October 1993. PP 652-57.
7. Garci J. Novedades en la hiperestimulación de la ovulación. *Revista Iberoamericana de Fertilidad* Vol. II, No. 1 Enero-Febrero 1990. PP 41-4.
8. Garza R.P, Kably A.K, Serviere Z. C. Cuerpo lúteo deficiente análisis de 30 casos con embarazo clínico. *Ginecología y Obstetricia de México* Vol. 60, Mayo 1992. PP 136-9.
9. Brandford A, Paulson R. J. The luteal phase of cycles utilizing controlled ovarian hyperstimulation and the possible impact of this hyperstimulación on embryo implantation. *Am J. Obstet. Gyencol.* U.S.A. Vol. 176, Vol. No. 6, 1997 PP 1262-70.
10. Pascoe D. L, Fonseca Y. M, Rivera P.C, Hicks G. J. Participación de hormonas y factores reguladores de la implantación y el desarrollo de la

- unidad fetoplacentaria. Ginecología y Obstetricia de México, Vol. 63
Febrero 1995. PP 62-7.
11. Buvat J, Guittard C, Buvat H. M. et Herbaut J. C. Le facteur cervical dans la stérilité du couple. Editions Techniques. Encycl Med. Chir.(Paris-France), Gynécologie 739-A-20, 1990, 10 P.
 12. Buvat H. M, et Buvat J. L'abord du couple infertile. Encycl Med. Chir (Paris-France), Gynecologie 739-A-10, 1980, 8 p.
 13. Buvat J, Buvat H.M, Stérilités endocriniennes. Encycl Med. Chir.(Paris-France), Gynecologie 739-B-10. 1992, 21p.
 14. Dohety C, Carolyn and Cols. Transvaginal Ultrasonography and the assessment of luteal phase endometrium. Am J Obstet. Gynecol. Vol. 168 (6), Jun. 1993, PP 1702-9.
 15. Orozco M. Grether P, Zavaleta M. J, Manzanero J. Estudio citogenético en los transtornos de la reproducción humana. Ginecología y Obstetricia de México, 62:23-27, 1994.
 16. Wolf G, Horger i, Edgar O. Indications for examination of spontaneous abortion specimens: A reassessment Am J Obstet Gynecol. Vol. 173 (5), Nov. 1995, PP 1159-64.
 17. Collins J. A. Couple with infertility. JAMA: Journal of the American Medical Association Vol. 274 (14), October 1995. PP 1159-1164.
 18. Kolb B, Paulson R. The luteal Phase of cycles utilizing controlled ovarian hyperstimulation and the possible impact of this hyperstimulation on embryo implantation. Am J Obstet Gynecol. Vol. 176 (6), June 1997. PP 1262-7.
 19. Archer D, Fahy G, Viniestra S, and Cols. Initial and steady-state pharmacokinetics of a vaginally administered formulation of progesterone. Am J Obstet Gynecol. Vol. 173 (2), August 1995. PP 471-7.
 20. Hakim R, Gray R, Zacur Infertility and early pregnancy loss Am. J Obstet Gynecol. Vol 172 (5), May 1995. PP 1510-7.
 21. Van L, Branch D, Scott J. First-trimester Ultrasonography findings in women with a history of recurrent pregnancy loss. Vol. 168 (1). Jan 1993. PP 111-4.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

22. Sharpe T, Zimmer R, Trammell S, Muscolino G, Penney L.L. Immunolocalization of progesterone-induced uterine protein-1 in human endometrium during the menstrual cycle and in the placenta throughout gestation. *Am J Obstet Gynecol.* Vol. 173 (5), November 1995. PP 1569-78.
23. Soules M. R. *Clínicas Obstétricas y Ginecológicas*, INTERAMERICANA McGRAWHILL Vol. 1, 1991. PP 119-223.
24. Pérez P. E. *Infertilidad esterilidad y endocrinología de la reproducción*. 2ª Edición. Ciencia y Cultura Latinoamericana, S.A. de C.V. México 1997. PP 418-65.
25. Copeland L. J, Jarrell J. F, McGregor J. A. *Ginecología*. PANAMERICANA 1194. PP 200-25.
26. Johannes D. V. *Actualizaciones en Endocrinología de la Reproducción*. *Clínicas Obstétricas y Ginecológicas* Vol. 3, 1990. PP 523-682.
27. Collins JA, Crosignai PG. Unexplained infertility; a review of diagnosis, prognosis, treatment efficacy and management *Int. J Gynecol Obstet* 1992; 39:267-75.
28. Karchmer S, Cabral F, Ibarquengotia F, Mancera M. (Editores). *Normas y Procedimientos de Obstetricia y Ginecología*. 1994. Instituto Nacional de Perinatología. México.