

11217
9329



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

DR. JESUS PEREZ SEGURA
SUBDIRECTOR DE EFICIENCIA Y
EDUCACION PROFESIONAL

DR. SAMUEL MARCHER K.
DIRECTOR GENERAL
PROFESOR TITULAR

**FLUCTUACIONES SERICAS DE PROGESTERONA
IMPORTANCIA CLINICA**

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALIZACION EN GINECOBSTETRICIA
P R E S E N T A

PEDRO IGNACIO SILVA PEREZ

Asesores:

**DR. ANTONIO ESPINOZA
DE LOS MONTEROS**

DR. ANTONIO ZALDIVAR GUERRA



INPer MEXICO, D. F.





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 está 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.

CONTENIDO

1.- INTRODUCCION	1
2.- OBJETIVOS	9
3.- MATERIAL Y METODOS	10
4.- RESULTADOS	12
5.- DISCUSION	19
6.- CONCLUSIONES	23
7.- BIBLIOGRAFIA	24

1. INTRODUCCION

La determinación de progesterona en plasma o suero es una de las mediciones hormonales más frecuentes cuando se evalúa el factor endocrino-ovárico, especialmente como parte del protocolo de estudio del factor femenino en esterilidad.

Su utilidad se orienta en dos aspectos: 1) como indicador de luteinización de las células de la granulosa en el fólculo ovárico, hecho que constituye una prueba indirecta de ovulación; y 2) como uno de los métodos para evaluar la calidad de la fase lútea, específicamente el funcionamiento del cuerpo lúteo. En especial este último punto es motivo de controversia entre diferentes investigadores, por la dificultad para definir los valores normales de la hormona y los niveles mínimos requeridos para desarrollar y mantener adecuadamente al endometrio.

En múltiples trabajos se ha descrito la existencia de alteraciones de la fase lútea del ciclo menstrual como causa de esterilidad e infertilidad (1-9) y se ha tratado de identificar dicha anomalía por diferentes pruebas: curvas de temperatura basal, cuantificación de la progesterona sérica hacia la mitad de la fase lútea (en nuestra única o en tomas seriadas) y análisis del endometrio premenstrual por patólogo experimentado (1-20). Se acepta que el estudio histológico del endometrio es un método diagnóstico preciso y confiable, puesto que refleja el efecto acumulado de la progesterona sobre dicho tejido y adicionalmente puede evidenciar patología no sospechada. No obstante, con frecuencia la toma de la muestra es molesta para la paciente, no está exenta de riesgos y algunas veces es difícil o imposible de obtener en-

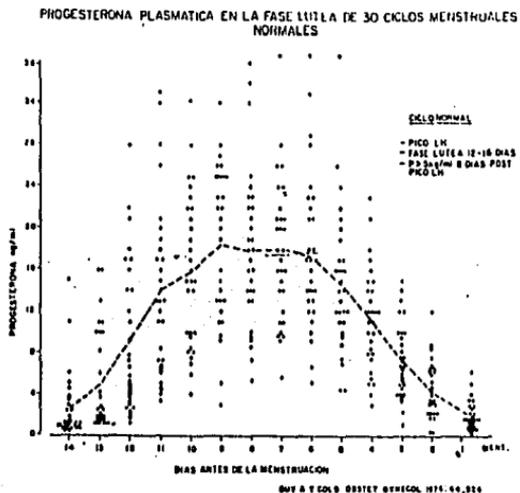


Fig. 1

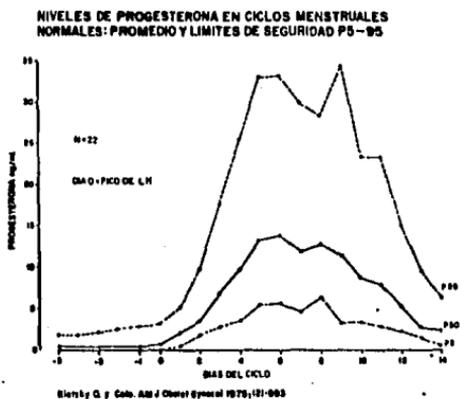
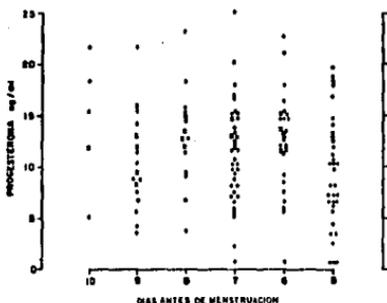


Fig. 2

Igualmente resulta difícil precisar los niveles de -- progesterona correspondientes a fases lúteas normales y altera

NIVELES SÉRICOS DE PROGESTERONA EN CICLOS NO TRATADOS CON (X) Y SIN (=) CONCEPCIÓN FASE LÚTEA MEDIA



H HULL Y COLS FERTIL STERIL 1962, 37 537

Fig. 5

Desde otro punto de vista, Hull y colaboradores (14) estudiaron la concentración sérica de la hormona en ciclos -- aparentemente normales, con y sin concepción, tomando como -- adecuado el rango correspondiente a los que culminaron en embarazos normales (Fig. 5). De 138 ciclos en 72 pacientes sin causa aparente de esterilidad, 16 continuaron con embarazos y los niveles de progesterona encontrados en sus fases lúteas -- medias oscilaron entre 8.5 y 16.7 ng/ml. Consideraron que es este estrecho margen en los ciclos fértiles era crítico y en es pecial su límite inferior. Sin embargo, dicho rango es com-- partido por cerca de la mitad de las pacientes estériles y -- con endometrio fuera de fase descritas por Rosenfield y Gar-- cía.

De las investigaciones citadas se concluye que una d terminación de progesterona sérica no es un indicador confia-- ble de la calidad de una fase lútea. Conscientes de esta l imi-- tación se abandonó el concepto inicial de fijar en 10 ng/ml el

límite inferior para considerar potencialmente fértil un ciclo (15,19) y se retomó la propuesta de Abraham y colaboradores (12) en el sentido de obtener tres determinaciones en la fase lútea media (días -4 a -11 premenstruales), considerándose se insuficiente si la suma es menor de 15 ng/ml. Esto no se ha corroborado posteriormente y si observamos la figura 4, -- apreciamos que en el trabajo de Rosenfield y García una tercera parte de las pacientes con endometriosis fuera de fase tenían niveles de progesterona mayores de 15 ng/ml en una sola determinación; seguramente muchas más tendrían sumas superiores a dicha cifra si se les hubiesen tomado las tres muestras.

En resumen, no obstante las diferencias que puedan existir entre los autores en cuanto a metodología de laboratorio y a definiciones, no parece existir un margen en los niveles séricos de la hormona que pueda tomarse como indicador de la calidad de la fase lútea, o de la potencialidad de fertilidad en un ciclo dado.

Independientemente de su limitada utilidad al respecto, nos preguntamos la razón de la variabilidad tan amplia en sus valores normales. La tendencia a seguir una curva a través de la fase lútea puede estar dada por el cambiante desarrollo del cuerpo lúteo; pero las diferencias tan grandes encontradas para un mismo día del ciclo deben obedecer a otros mecanismos.

Aceptando que los cuerpos lúteos son glándulas evolutivas y transitorias que se forman en cada ciclo bajo diferente intensidad de estímulos, parece obvio que su funcionamiento no sea idéntico y que produzcan hormonas en cantidad variable. Recientemente se ha planteado la posibilidad de que su secreción se libere en forma pulsátil, similar a lo que ocurre con la hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas-

y con éstas mismas, especialmente con la hormona luteinizante. Puesto que cada una es estimulada por otra, pueden mantener un patrón de secreción semejante.

En 1982 Backstrom y colaboradores (22) describieron oscilaciones séricas de las ganadotropinas, el estradiol y la progesterona a través del ciclo menstrual humano, en muestras de sangre obtenidas a intervalos de 15 minutos y durante periodos de seis horas. Surgieron un patrón de liberación pulsátil para estas hormonas pero la variación encontrada para la progesterona fué muy pequeña y con aparente mínima repercusión clínica: 3.1 ± 0.3 pulsos/6 horas, con amplitud de 2.0 ± 0.4 ng/ml. En junio de 1983 Fillicori y colaboradores presentaron evidencias sobre la secreción pulsátil de la hormona en cuerpos lúteos humanos (23); y en Enero de 1984 Healy y colaboradores publicaron su experiencia en monas Rhesus (24), en las cuales encontraron marcadas fluctuaciones en los niveles séricos de progesterona a través de las 24 horas del día, en muestras tomadas con intervalos de 20 minutos (Fig. 6).

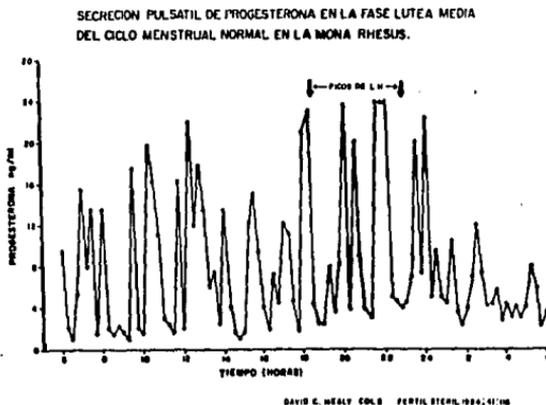


Fig. 6

Las cifras se distribuyeron entre 1 y 24 ng/ml, aumentaron en respuesta a la hormona luteinizante exógena y se abatieron -- posterior al tratamiento con un antagonista del factor hipotálámico liberador de gonadotropinas.

La confirmación de un patrón de secreción pulsátil -- en la mujer implicaría que las fluctuaciones séricas de la -- hormona derivadas de su forma de liberación, serían responsables al menos en parte del amplio rango de normalidad descrito previamente.

II. OBJETIVOS

1. Investigar las fluctuaciones séricas de la progesterona en la fase lútea media de ciclos menstruales normales.

2. Estudiar las variaciones de la hormona en pacientes de la clínica de esterilidad del Instituto.

3. Correlacionar los niveles obtenidos en dichas pacientes con las características histológicas del endometrio correspondiente al mismo día.

4. Discutir la repercusión clínica de los hallazgos.

III. MATERIAL Y METODOS.

Para demostrar las variaciones de la hormona a través del día escogimos a tres mujeres voluntarias entre 23 y 30 años de edad, con ciclos menstruales regulares de 27 a 29 días, con niveles de progesterona en fase lútea media sugestivos de ovulación (mayores de 3 ng/ml), con curvas de temperatura basal bifásicas y fases de hipertermia de al menos 12 días, sin ingesta de hormonales en los ciclos precedentes. En los días 20-21 del ciclo les tomamos muestras de sangre en forma seriada a través de un catéter delgado colocado en una vena del brazo. Iniciamos las tomas a las 8 horas, a intervalos de 30 minutos y durante 18 horas en una de ellas y de 20 minutos durante 24 horas en las dos restantes. Respetamos en lo posible su alimentación y el sueño de la noche. Las muestras obtenidas se centrifugaron y el suero se almacenó a -20 grados centígrados hasta su procesamiento por radioinmunoensayo (RIA).

Para investigar las implicaciones clínicas de las fluctuaciones séricas de la hormona, estudiamos pacientes de la Clínica de Esterilidad del Instituto a quienes sus médicos tratantes tomaron biopsia de endometrio y que aceptaron voluntariamente participar. El mismo día de la biopsia les tomamos cuatro muestras de sangre a intervalos de 30 minutos e igualmente almacenamos los sueros a -20 grados centígrados hasta su procesamiento. Las biopsias fueron interpretadas y fechadas por un mismo patólogo quien ignoraba los datos clínicos de las pacientes. Su resultado se confrontó con la fecha de la siguiente menstruación para definir su normalidad o defazamiento.

Por RIA y utilizando estuches comerciales* se determinaron las concentraciones séricas de progesterona (P4). En -- las mujeres con muestras durante 18 y 24 horas se midió también la hormona luteinizante (LH). Se calcularon las variaciones intra e inter-ensayo y la sensibilidad del método para detección de P4. También obtuvimos desviaciones estándar y en base a ellas calculamos el coeficiente de variación, mismo que nos sirvió para establecer la significancia de las diferencias encontradas.

*LH: Diagnostic Products Co. P4: Cambridge Medical Diagnostic INC.

IV. RESULTADOS

La sensibilidad del RIA para detección de P4 fué de 0.1 ng/ml. La variación intra-ensayo de 10.7% y la inter-ensayo de 11.99%, con un coeficiente de variación de 0.119.

En las Figuras 7 y 8 graficamos las concentraciones séricas de LH y P4 a través del día. En ellas podemos apreciar una variación francamente significativa para las dos hormonas aunque menor para la última. Las líneas interrumpidas horizontales de la Figura 8 demarcan el porcentaje correspondiente a dos coeficientes de variación por arriba y por abajo del promedio ($\pm 23.9\%$). Los valores de P4 fluctuaron entre 3.9 y 10.4 ng/ml en una de ellas y entre 4.7 ng/ml y 14 ng/ml en la otra, llamando la atención una variación más aparente cuando las muestras se tomaron con intervalos de 20 minutos (Fig. 8). Dicha variabilidad no se relacionó con algún periodo en especial del día o de la noche ni evidenció una relación directa con las concentraciones de LH.

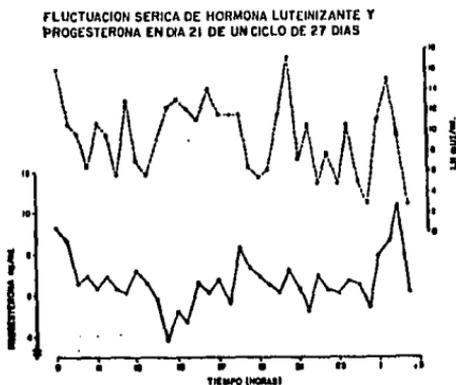


Fig. 7

FLUCTUACION SERICA DE HORMONA LUTEINIZANTE
 PROGESTERONA EN DIA 20 DE UN CICLO DE 28 DIAS

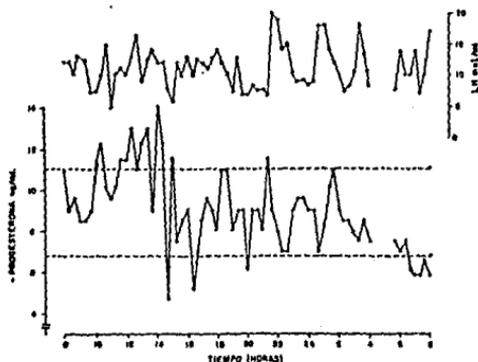


Fig. 8

De 208 pacientes a quienes se les tomó biopsia de endometrio en el periodo comprendido entre Marzo 18 y Junio 14 de 1985 (dos meses y medio), 79 ingresaron al protocolo de toma seriada de las 4 muestras para determinación de P4. Se excluyeron inicialmente 8 por ingesta de citrato de clomifeno, pérdida de alguna de las muestras o material insuficiente en la biopsia. Posteriormente fueron excluidas otras 7 en quienes a pesar de tener endometrio secretor ignoramos la fecha de menstruación siguiente y una con diagnóstico de endometritis-granulomatosa compatible con tuberculosis.

Como se muestra en la Figura 9, del grupo de 63 mujeres finalmente incluídas el endometrio fue proliferativo en 20 y secretor en 43. De estas últimas 31 tuvieron el endometrio en fase con el día del ciclo (\pm dos días), en 5 hubo una maduración probablemente anormal (desfazamiento de tres días) y en 7 su desarrollo se encontró francamente retrasado (cuatro o más días). Ello da una incidencia de biopsia anormales de -

aproximadamente 50%. Si adicionamos a este grupo seleccionado las 7 pacientes con endometrio secretor excluidas por desconocer la fecha de su siguiente menstruación, tendríamos una incidencia de anovulación cercana al 21%, cifra similar a la reportada por otros autores en diferentes clínicas de esterilidad.

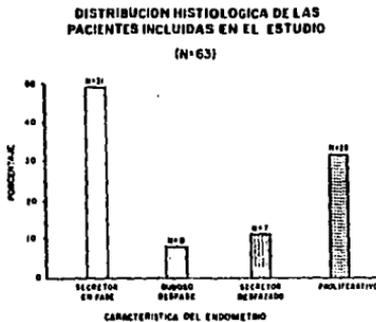


Fig. 9

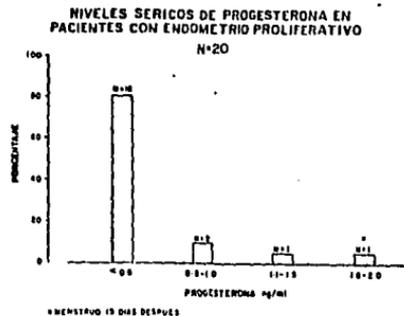


Fig. 10

En la Figura 10 apreciamos los valores de P4 correspondientes a los promedios de las 4 tomas en mujeres con endometrio proliferativo y que son semejantes a los obtenidos por mediciones de pools formados por las 4 muestras. Ampliando los datos representados en la gráfica diremos que de las 80 determinaciones efectuadas en las 20 pacientes, 28 fueron menores de 0.1 ng/ml, 38 fluctuaron entre 0.11 y 0.5 ng/ml y 6 entre 0.51 y 1.0 ng/ml. Ello indica que 90% fueron inferiores a 1 ng/ml y que no hay variaciones importantes de la hormona en este grupo. De las dos restantes, con P4 entre 1.45 y 2.0 ng/ml en sus 8 determinaciones, una menstruó 15 días después y en la otra desconocimos este dato.

**DISTRIBUCION DE LAS MUJERES CON
ENDOMETRIO SECRETOR (N=43) Y
CON FECHA DE LA SIGUIENTE MENSTRUACION CONOCIDA**

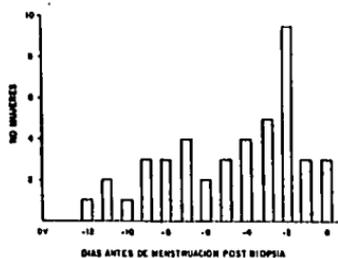


Fig. 11

La Figura 11 muestra la distribución de las 43 pacientes con endometrio secretor y fase lútea evaluable de acuerdo al resultado de la biopsia de endometrio y a su confrontación con la fecha de su siguiente menstruación. Asignamos como día 0 el correspondiente a la iniciación de la misma. Las cifras de P4 obtenidas (promedio de las 4 muestras) se consignan en la figura 12, especificando si el endometrio se hallaba o no fuera de fase.

**PROGESTERONA SERICA PROMEDIO (4 TOMAS) EN 43
PACIENTES CON BIOPSIA DE ENDOMETRIO SECRETOR
Y MENSTRUACION SIGUIENTE CONOCIDA**

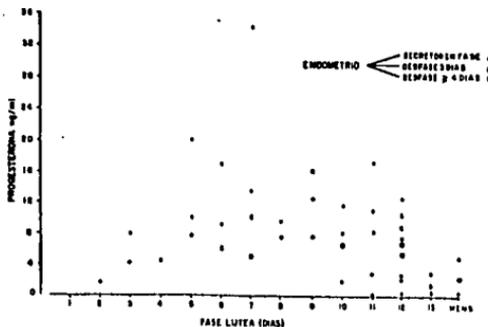


Fig. 12

Este hecho no parece guardar relación con los niveles séricos de la hormona puesto que hay endometrios normales con valores muy bajos de P4 y endometrios francamente desfazados - con valores altos.

En las 31 pacientes con fase lútea normal las concentraciones séricas de P4 oscilaron entre 0.2 y 44 ng/ml en las 124 determinaciones. Su distribución porcentual se muestra en la figura 13, apreciándose que 70% fueron iguales o superiores a 4 ng/ml y 26% inferiores a 3 ng/ml. En general se encuentran cifras más bajas en los cinco últimos días de la fase lútea.

En 20 de estas 31 mujeres (64.5%) encontramos diferencias significativas en los valores de la hormona entre dos o más de las cuatro muestras tomadas y algo similar se observó - en las pacientes con endometrios desfazados. La Figura 14 - - ejemplifica estas variaciones en algunas mujeres y en la tabla 1 se muestran las diferencias máximas entre dos de las muestras en 10 pacientes, en cifras absolutas y en porcentaje.

DISTRIBUCION DE LOS NIVELES SERICOS
DE PROGESTERONA EN 124 MUESTRAS
DE 31 PACIENTES CON FASE LUTEA NORMAL



Fig. 13

FLUCTUACION SERICA DE LA PROGESTERONA
EN LA FASE LUTEA DEL CICLO MENTRUAL

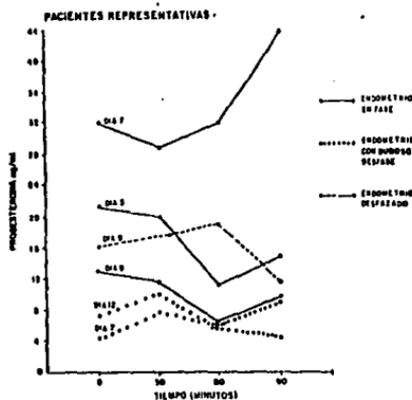


Fig. 14

TABLA I

VARIACION DE LA PROGESTERONA (NG/ML) EN MUESTRAS SERIADAS DE
ALGUNAS PACIENTES.

MUESTRA	A	MUESTRA	B	D I F E R E N C I A	
				NG/ML	%
29.0		44.0	15.0	51.7	
11.7		21.4	9.7	82.9	
11.5		19.0	7.5	65.2	
6.6		13.0	6.5	98.4	
4.4		9.2	4.8	109.0	
4.4		9.8	5.4	122.7	
5.6		10.3	4.7	83.9	
1.05		2.8	1.75	166.6	
1.28		2.95	1.67	130.4	
0.14		0.94	0.80	571.4	

En algunas pacientes las variaciones de P4 fueron de poca magnitud o no significantes como podemos ver en la Figura 15. Pero llama la atención el rango tan amplio para los niveles de la hormona en mujeres con endometrio normal y en un mismo día del ciclo. En este caso, en el día 12 post-ovulatorio oscilaron entre 0.3 y 16 ng/ml. Algo similar ocurrió en otros días: entre 0.2 y 20 ng/ml en el día 11 y entre 1.4 y 14 ng/ml en el día 10. Destaca nuevamente la no correspondencia entre la concentración sérica de P4 y el estado del endometrio, hecho que se plasma también en los casos de la Figura 15.

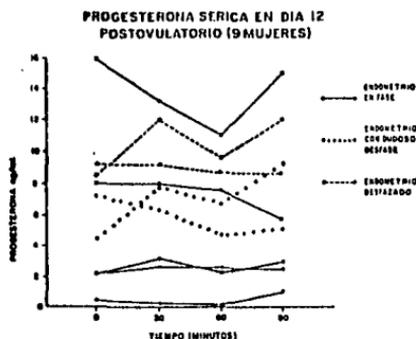


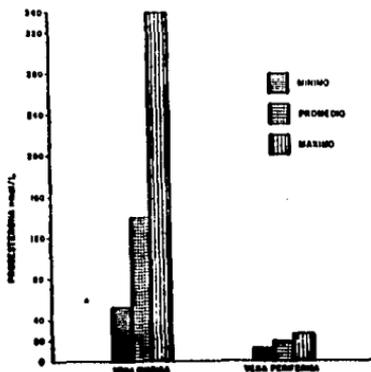
Fig. 15

V. DISCUSION

Los resultados obtenidos confirman la hipótesis de -- que la mujer presenta variaciones significantes en sus niveles séricos de progesterona a través del día y en la fase lútea -- del ciclo menstrual (variación ultradina), fenómeno verificado previamente y con mayor magnitud en la mona Rhesus (24). Dicha variación tiene repercusiones clínicas importantes en relación a la definición de sus valores normales y a su limitada utilidad como parámetro evaluador de la función lútea.

La concentración de la hormona en la vena ovárica -- ipsilateral al cuerpo lúteo es mucho mayor que en sangre periférica y la relación aumenta a medida que se incrementan sus niveles en sangre periférica. Dichos hallazgos en mujeres se muestran en la Figura 16, con valores expresando en nm1/L según la metodología empleada por Aedo y colaboradores (26). --

NIVELES SÉRICOS DE PROGESTERONA EN LOS PRIMEROS DIAS POSTOVULATORIOS (9 MUJERES)



Reproducción de Aedo y colaboradores (1984), p. 264

Fig. 16

ron concentraciones menores a 1 ng/ml. En las 2 pacientes restantes no podemos descartar la posibilidad de ciclos ovulatorios con fases foliculares prolongadas y toma de las muestras en época periovulatoria; el hecho de que una de ellas menstruara 15 días después apoya dicha sospecha. Desafortunadamente ignoramos la fecha de menstruación en la otra y no repetimos los estudios en ellas por cuanto el objetivo principal del trabajo implicaba ciclos normales.

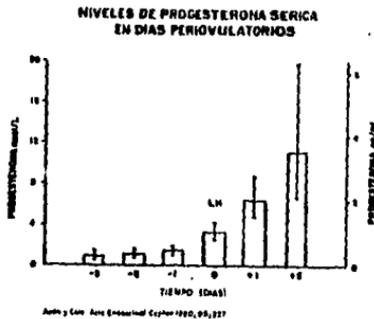


Fig. 17

Valorar la calidad de la fase lútea mediante una o más determinaciones de P4 resulta prácticamente imposible. Los cambios prostaglandinarios del endometrio dependen no solo de la disponibilidad de la hormona sino que requieren también la existencia de una adecuada cantidad de receptores para la misma (27-30) y una longevidad mínima del cuerpo lúteo (10, 11, 16). A pesar de que en el presente trabajo la cantidad de pacientes con endometrio francamente alterado es pequeño, no pasa desapercibido el hecho de que sus niveles de P4 son similares a los correspondientes a endometrios normales. Esto ha sido encontrado en algunas pacientes por otros autores (5, 13, 16-20, 27-30) y afirma lo que expresamos previamente: la me-

dición de la hormona en la fase lútea media (única o seriada) no parece ser un parámetro confiable para definir la normalidad de dicha fase. El desarrollo endometrial puede estar desfazado a pesar de una producción normal de P4 por el cuerpo lúteo y la forma de liberación pulsátil de la hormona hace oscilar en forma importante sus niveles séricos, hechos que impiden fijar un rango de normalidad. El estudio histológico del endometrio premenstrual sigue siendo de mayor utilidad porque resume el efecto de P4 sobre el tejido e implica tanto una producción suficiente de la misma como una respuesta adecuada del órgano blanco.

Cambios progesteronales inadecuados en la biopsia endometrial pueden reflejar defectos subyacentes diversos: baja producción de P4 por el cuerpo lúteo, regresión prematura del mismo o inadecuada respuesta del tejido. La identificación de los mismos en pacientes con desfazamientos endometriales repetitivos probablemente requiera estudios complementarios como estimación de receptores, cálculo de la fecha probable de ovulación y determinaciones seriadas de P4 sérica. Tal diferenciación puede implicar distintas opciones terapéuticas.

V. CONCLUSIONES

Los niveles séricos de progesterona presentan fluctuaciones significativas a través del día, mismas que obedecen a su forma de liberación pulsátil en el cuerpo lúteo y contribuyen a su amplio rango de normalidad.

Utilizada como prueba indirecta de ovulación, cifras de 2 ó más ng/ml expresan luteinización de las células de la granulosa (formación del cuerpo lúteo). Valores entre 1 y 2 ng/ml son también sugestivos de tal fenómeno y los inferiores a 1 ng/ml son compatibles con anovulación.

En los últimos días del ciclo menstrual los niveles séricos de la hormona pueden ser muy bajos, compatibles con anovulación. Su medición debe efectuarse en la fase lútea media siempre que sea posible predecirla.

Cifras altas o bajas de progesterona no significan -- adecuado o anormal desarrollo del endometrio. Cuando se quiera evaluar la calidad de la fase lútea deberá recurrirse a la biopsia de endometrio premenstrual.

La medición de la hormona en forma seriada (diferentes días de la fase lútea media) parece útil cuando se investiga el defecto subyacente responsable para el desfazamiento repetitivo del endometrio. Puede valorarnos su producción por el cuerpo lúteo pero no implica un efecto determinado sobre su órgano blanco.

BIBLIOGRAFIA

1. Dizerega GS. Hodgen GB.: Luteal Phase Dysfunction: A -- sequel to Aberrant Folliculogenesis. Fertil Steril 35: - 489. 1981.
2. Rosenberg SM. Luciano AA. Riddick DH.: The Luteal Phase Defect: The Relative Frequency of and Encouragin Response to Treatment With Vaginal Progesterone. Fertil Steril 34:17. 1980.
3. Jones GS.: The Luteal Phase Defect. Fertil Steril 27: - 351. 1976.
4. Andrews WC.: Luteal Phase Defects. Fertil Steril 32: -- 501. 1979.
5. Rosenfeld DL.: Chudow S. Bronson RA.: Diagnosis of Luteal Phase Inadequacy. Obstet Gynecol 56: 193. 1980.
6. Soules MR. Wibe RH. Akse S. Hammond Ch B.: The Diagnosis And Therapy of Luteal Phase Deficiency. Fertil - - Steril 28: 103. 1977.
7. Wentz AC. Endometrial Biopsy in The Evaluation of Infertility Fertil Steril 33: 121. 1980.
8. Noyes RW. Herting AT. Rock J: Dating The Endometrial - Biopsy. Fertil Steril 1: 3. 1950.
9. Wills JW. Hodgen GD. Ross GT.: Luteal Phase Defects in the Rhesus Monkey: The Significance of Serum FSH: LH -- Ratios. J. Clin Endocrinol Metab 43: 1261. 1976.

10. Strott ChA. Cargille ChM. Rose GT. Lipsett MB.: The - Short Luteal Phase. J. Clin Endocr. 30: 246. 1970.
11. Jones GS. AkseI S. Wentz AC.: Serum Progesterone Va- - lues in the Luteal Phase Defects. Obstet Gynecol 44: 26. 1974.
12. Abraham GE. Maroulis GB. Marshall JR.: Evaluation of - Ovulation and Corpus Luteum Function Using Measurements - of Plasma Progesterone. Obstet Gynecol 44: 522. 1974.
13. Rosenfiel DL. Garcia CR.: A Comparison of Endometrial - Histology With Simultaneous Plasma Progesterone Determina- - tions in Infertile Women. Fertil Steril 27. 1256. 1976.
14. Hull MG. Savage PE. Bromhan DR. Ismail AA. Morris A.: The Value of a Single Serum Progesterone Measurement in - the Midluteal Phase as a Criterion of a Potentially Cycle ("Ovulation") Derived from Treated and Untreated Cycles. - Fertil Steril 37: 355. 1982.
15. Radwanska E. Hammond J. Smith P.: Sigle Midluteal Pro- - gesterone Assay in the Management of Ovulatory Inferility. J. Reprod Med, 26: 85. 1981.
16. Annos T. Thomson IE. Taymor ML.: Luteal Phase Deficien- - cy and Infertility: Difficulties Encountred in Diagnosis- and Treatment. Obstet Gynecol 55: 705. 1980.
17. Goldsten D. Zuckerman H. Harpz S. Barkai J. Gava A. - Gordon S. Shalev E. Schwartz M: Correlation Between Es- - tradiol and Progesterone in Cycles with Luteal Phase Defi- - ciency. Fertil Steril 37: 348. 1982.

18. Shepard MK. Senturia YD.: Comparison of Serum Progesterone and Endometrial Biopsy for Confirmation of Ovulation and Evaluation of Luteal Function. *Fertil Steril* 28: 541. 1977.
19. Shangold M. Berkeley A. Gray J.: Both Midluteal Serum-Progesterone Levels and Late Luteal Endometrial Histology Should Be Assed in all Infertile Women. *Fertil Steril* -- 40: 427. 1983.
20. Commin g DC. Honore LH. Scott JZ. Williams KP.: The - Late Luteal Phase in Infertile Women: Comparison of Simul taneous Endometrial Biopsy and Progesterone Levels. *Fer til Steril* 43: 715. 1985.
21. Kletzky OA. Nakomura RM. Thorneycroft I-H: Long Normal - Distribution of Gonadotropins and Ovarian Steroid Values- in the Normal Menstrual Cycle. *Am. J. Obstet. Gynecol* - 121: 688. 1975.
22. Bäckström CT. McNeilly AS. Leask RM. Raïrd DT.: Pulsa til Secretion of LH, FSH, Prolactin, Oestradiol and Pro- gesterone during the Human Menstrual Cycle. *Clin Endo- - crinol* 17: 29. 1982.
23. Fillicori M. Butler J. Crowley W: Pulsatile Progesterone- Secretion from the Human Corpus Luteum. Presentado en la 65 Reunión Anual de la Sociedad de Endocrinología en San- Antonio. Texas en Junio de 1983. Publicado por la Socie dad de Endocrinología de Estados Unidos Abstract 459.

24. Healy DL. Schenken RS. Lynch A. Williams RF. Hodger.-GD.: Pulsatile Progesterone Secretion: Its Relevance to Clinical Evaluation of Corpus Luteum Function. Fertil -- Steril 41: 114. 1984.
25. Israel R. Mishell DR. SC. Thorneycroft IH. Moyer DL.-Single Luteal Phase Serum Progesterone Assay as an Indicator of Ovulation Am. J. Obstet Gynecol 11: 1043. 1972.
26. Aedo AR. Pedersen PH. Pedersen SC. Diezfaluxy E: Ovarian Steroid Secretion in Normally Menstruating Women II: The Contribution of the corpus Luteum Function. Acta Endocrinol Copenh 95: 222. 1980.
27. Gravanis A. Zorn J-R. Tanguy G. Nessamann C. Cedard L. Robel P: The "Dysharmonic Luteal Phase" Syndrome: Endometrial Progesterone Receptor and Estradiol Dehydrogenase.-Fertil Steril 42: 740. 1984.
28. Keller DW. Wiest WG. Askin FG. Johnson LW. Strickler-RC.: Pseudocorpus Luteum Insufficiency: A Local Defect-of Progesterone Action on Endometrial Stroma. J. Clin - Endocrinol Metab 48: 127. 1979.)
29. McRae MA. Blasco L. Lyttle CR.: Serum Hormones and -- Their Receptors in Women With Normal and Inadequate Corpus Luteum Function. Fertil Steril 42: 58. 1984.
30. Laatikainen T. Andersson B. Karkkainen J. Wahlstrom T: Progesterone Receptor Levels in Endometrial With Delayed or Incomplete Secretory Changes. Obstet Gynecol 62: 592. -- 1983.