

11217  
115  
250



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

RESPUESTA A LA PRUEBA DE METOCLOPRAMIDA  
EN PACIENTES CON FASE LUTEA DEFICIENTE

DR. SAMUEL BARCHMER K.  
CARRERA DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

DR. JESUMARÍA ZINGORA  
CARRERA DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A :

DR. GUSTAVO GABRIEL PEREZ SANDI LARA

TUTOR: DR. CARLOS VILLANUEVA DIAZ



MEXICO, D. F.

1990

FALLA DE ORIGEN



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 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.

**I N D I C E**

---

INTRODUCCION . . . . .	1
ANTECEDENTES . . . . .	13
HIPOTESIS . . . . .	18
MATERIAL Y METODO . . . . .	19
ANALISIS DE DATOS . . . . .	32
RESULTADOS . . . . .	19
DISCUSION . . . . .	34
CONCLUSIONES . . . . .	32
BIBLIOGRAFIA . . . . .	33

---

**INTRODUCCION**

El ciclo reproductivo en la mujer se mantiene por una compleja organización morfo-funcional en la que intervienen las estructuras del sistema nervioso central y el ovario en lo que se conoce en términos generales como el eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Los elementos centrales, son los encargados de dirigir la función global de este eje a través de dos acciones principales: la integración de los estímulos provenientes del exterior que se captan directamente en el Hipotálamo o los que se derivan de otros centros suprahipotalámicos y el mantenimiento de una actividad de tipo pulsátil que caracteriza a la secreción de las hormonas hipotalámicas e hipofisarias (1). El ovario es el encargado de mantener el ambiente hormonal adecuado para que los eventos típicos del ciclo menstrual ocurran, como son la secreción episódica de hormonas a la mitad del ciclo que son la base del fenómeno ovulatorio y la serie de modificaciones en diferentes tejidos a distancia que en la clínica seestiquen sobre la adecuada función glandular.

En condiciones normales el Hipotálamo secreta en forma pulsátil una hormona peptídica que se encuentra constituida por diez aminoácidos, la hormona liberadora de gonadotropinas (LR-GH). Este decapeptido tiene la propiedad de estimular directamente la síntesis y secreción de dos hormonas en la hipófisis anterior que

a su vez son las encargadas de dirigir la actividad ovárica, estas son la hormona estimulante del folículo (FSH) y la hormona luteinizante (LH). Ambas gonadotropinas son glucoproteínas producidas en el mismo sitio dentro de la Hipófisis y son estructuralmente similares ya que comparten la misma subunidad alfa en su conformación cuaternaria. Son secretadas también en forma de pulsos que en promedio ocurren cada 90 a 120 minutos de manera sincrónica con la actividad del Hipotálamo (2).

Las dos gonadotropinas, a través de receptores específicos que se localizan en las células de la teca y de la granulosa en el folículo ovárico, modulan la formación de hormonas esteroides que se encuentran representadas principalmente por el estradiol ( $E_2$ ) y la progesterona ( $P_4$ ) mismas que caracterizan hormonalmente a la primera y segunda fase del ciclo respectivamente.

La formación de hormonas esteroides en el ovario a partir del colesterol (ruta biosintética) dependen en gran parte de la integridad de los elementos superiores de este eje que son los que finalmente se encargan de la activación de enzimas específicas en las células de la teca y de la granulosa para la conversión de los diversos precursores que se generan durante la biosíntesis y que en consecuencia dictan la expresión hormonal final.

De acuerdo con la teoría de las dos células que se han ofrecido para explicar la actividad coordinada de las gonadotropinas en el ovario, la hormona luteinizante, a través de receptores específicos regula la actividad de enzimas encargadas de la ruptura de la cadena lateral del colesterol que son la 17 hidroxilasa, 17 hidroxilasa y 17-20 desmolasa localizadas en la fracción microsomal. Esta activación promueve la formación de andrógenos (Androstenediona y Testosterona) que no pueden ser convertidos a estrógenos porque estas células carecen de enzimas para la aromatización del anillo A del ciclopentanoperhidrofenantreno. Es en este punto donde la hormona estimulante del folículo actuando directamente sobre las células de la granulosa activa a las aromatasas que transformarán los andrógenos a estrógenos (Estradiol y Estrona) (3).

Como fue expresado anteriormente, los estrógenos representan la actividad ovárica de la primera fase del ciclo y son los responsables de los cambios tróficos fácilmente observables en la glándula mamaria, endometrio, trompas uterinas, cervix, epitelio vaginal y sistema nervioso central.

Para la segunda mitad del ciclo, tomando como base la ovulación, suceden una serie de modificaciones en el organismo de la mujer que dependen de la presencia de otra hormona esteroidea

que se sintetiza y secreta en el Cuerpo Amarillo (Células de la granulosa modificadas) que es la Progesterona y cuya función primordial es el mantener las condiciones adecuadas en el endometrio para que ocurra la implantación. La síntesis y secreción de esta hormona son reguladas por la actividad de la hormona luteinizante (LH). Recientemente, se ha implicado la actividad de otra hormona de la Hipófisis anterior en la regulación ovárica y en la función integral del eje ovárico que es la prolactina (hPRL). Esta hormona fue aislada y purificada en el año de 1971 a partir de la Hipófisis humana y su actividad fue claramente distinguida de la de su hormona pariente, la hormona del crecimiento (hCS) con la cuál se confundió durante mucho tiempo en virtud de su extrema semejanza estructural y funcional que ahora se conoce es debida a su origen común. La prolactina se sintetiza en el grupo de células de la hipófisis anterior conocido como el lactotrofo hipofisario que en realidad corresponde con dos zonas diferentes dentro de la glándula, una medial y una lateral. Este grupo de células se encuentran bajo el efecto inhibitorio tónico de la Dopamina (DA) proveniente del hipotálamo y probablemente también de un efecto estimulador por la hormona liberadora de tirotrópina (hTRH). La prolactina es una hormona proteica con una estructura terciaria en forma de tres asas que se mantiene por tres puentes disulfuro que son importantes para la función biológica. Es secretada y sintetizada en la hipófisis en tres diferentes formas moleculares

que se distinguen por su peso y por su actividad biológica. Las tres formas moleculares de la hormona corresponden con pesos entre 22 y 100 kilodaltones (kD) y recientemente se han demostrado otras variantes de la misma hormona como son la prolactina glucosilada (25 kD) y fragmentos que tienen pesos moleculares menores de 18 kD y que parecen ser producto del procesamiento tisular (4,5).

La prolactina ha sido relacionada con cerca de 85 efectos metabólicos distintos en el organismo de los cuales poco se sabe acerca de su importancia biológica in vivo. Se ha demostrado que diferentes tejidos de la economía tienen receptores para esta hormona incluyendo cerebro, corazón, riñón, hígado, ovario y glándula mamaria. Como su nombre lo dice su principal acción biológica se ha asociado con la producción de leche por la glándula mamaria; sin embargo, el estudio de entidades patológicas que cursan con exceso de producción de prolactina ha permitido reconocer su papel en diferentes niveles de la función del eje Hipotálamo-Hipófisis-Ovario tanto que algunos autores se han atrevido a considerarla como la tercera gonadotropina.

Los hechos más importantes que favorecen su papel regulatorio en la función ovárica se derivan de estudios de investigación en animales y de la observación de entidades patológicas en el humano. Por ejemplo, se ha demostrado que la inyección intraventricular de



Dopamina en conejos es capaz de provocar disminución de la secreción de LH-RH (4). También se ha observado que en los estados de hiperprolactinemia en el humano, la función ovárica se encuentra alterada y que la sola corrección de los niveles de prolactina en suero restaura dicha función (7, 8, 9, 10). Diferentes estudios *in vitro* han mostrado el efecto permisivo de la prolactina en la actividad de las células de la teca. Se ha señalado también la explicación de que en aquellos casos de hiperprolactinemia en los que no se asocian las anormalidades menstruales típicas, en la circulación se encuentran proporciones más elevadas de la prolactina de 160 kD que biológicamente es la menos activa (11). La presencia de variantes moleculares de prolactina también podría explicar los casos de dismenorrea-menorrea normoprolactinémica (12), o de aquellos estados anovulatorios que se han corregido con el uso empírico de inhibidores de la secreción de prolactina (13, 14). Al respecto algunos autores han demostrado que la hiperprolactinemia transitoria puede ocurrir en algunos casos de falla ovulatoria (13, 15, 16).

Desde el punto de vista teleológico, el ovario tiene a su cargo la función reproductiva de la mujer y considerado así, los estados de hiperprolactinemia pueden interferir con esta función no solamente a través de provocar anovulación sino también

---

ocasionando defectos en la actividad del cuerpo lúteo que alteren el ambiente hormonal (17, 18).

Los defectos de la fase lútea han sido reconocidos al profundizarse en los aspectos finos de la reproducción humana y a pesar de que pareciera discutible su importancia desde el punto de vista clínico, diversas evidencias experimentales apoyan el papel de estas anomalías en la génesis de aborto repetido y falla conceptual (19).

El término genérico de Fase Lútea Deficiente parece englobar una serie de anomalías reproductivas atribuidas a la inadecuada producción de progesterona tanto en cantidad como en tiempo o a un defecto de la respuesta endometrial a la acción de la hormona. Actualmente, se desconoce cuál es la incidencia y prevalencia de la fase lútea deficiente en la población normal o en la de mujeres con falla reproductiva y por ende se desconoce cuál es la frecuencia de presentación de cada uno de los factores posiblemente implicados en su génesis, pero algunas evidencias indirectas podrían apoyar la contribución importante de los defectos de la función del cuerpo lúteo en el aborto repetido del primer trimestre. En estos casos, como lo sugieren Grant y colaboradores hasta un 60 % de las pérdidas fetales tempranas tendrían como base una anomalía endócrina del cuerpo lúteo. AÓN

---

más, de acuerdo con la clasificación propuesta por Clime, que divide los defectos de la fase lútea en tipo I (defectos en el desarrollo endometrial) y tipo II (fase lútea corta con maduración adecuada del endometrio); las pacientes en este último subgrupo tienen predisposición a presentar pérdida gestacional subclínica solamente detectable a través de la determinación seriada de la subunidad B de Gonadotropina Coriónica Humana [20].

Lo que resulta evidente hasta el momento es la gran heterogeneidad de entidades que representa la fase lútea deficiente, que teóricamente puede ser causada por uno o varios de los siguientes factores:

- 1) Estimulo inadecuado o asincrónico de FSH,
- 2) Desproporción en la relación LH/FSH,
- 3) Inadecuado estímulo de LH en la fase lútea,
- 4) Deficiente luteinización por alteración en el pico ovulatorio de LH,
- 5) Interferencia con la función del cuerpo lúteo por prolactina,
- 6) Deficiente reclutamiento folicular en la primera fase del ciclo,
- 7) Deficiencia de receptores para LH en el cuerpo lúteo, y

- B) Respuesta anormal del cuerpo lúteo a la progesterona (disminución de receptores o defectos en los mecanismos intracelulares y de acción hormonal).

El diagnóstico clínico de la fase lútea deficiente depende de la evaluación de tres criterios:

- Hormonal
- Histológico
- Curva de temperatura basal.

En el primero se explora la determinación seriada de progesterona en suero a partir del día 21 de un ciclo típico y la confirmación de niveles bajos de esta hormona o bien la caída temprana de los niveles máximos serían indicadores de fase lútea deficiente. Sin embargo, la falta de un patrón de normalidad y la gran variabilidad fisiológica de los niveles de progesterona en la segunda fase del ciclo impiden la evaluación objetiva por este método. El diagnóstico histológico, que depende de la demostración en la biopsia endometrial de un desfaseamiento en la maduración igual o mayor de dos días, carece de sensibilidad en tanto que se acepta una variabilidad hasta de dos días en el método (21,22). Finalmente, por mucho tiempo se ha reconocido que el método de determinación de la temperatura basal del cuerpo es una medición subjetiva.

Independientemente de las deficiencias en sensibilidad y especificidad de los métodos diagnósticos para fase lútea deficiente, puede agregarse que tanto la biopsia endometrial como la determinación hormonal seriada implican una agresión al paciente.

Considerando que la anomalía subyacente en la fase lútea deficiente está representada por alteración en la secreción de progesterona que podría ser primaria o secundaria y que las alteraciones en el ambiente hormonal modifican la respuesta endócrina en el sistema Hipotálamo-hipofisario, aunado a las evidencias de que tanto la prolactina como la hormona luteinizante comparten un mismo mecanismo regulatorio de secreción, parecería lógico suponer que algunas de las funciones de las vías neuroendócrinas del Hipotálamo hacia la Hipófisis anterior se verían alteradas en los pacientes con esta anomalía. Una hormona candidata a estudiarse en este sentido sería precisamente la prolactina dado que puede participar tanto como generadora de defectos en la fase lútea, como blanco de los efectos de la disminución en la concentración de progesterona. El profundizar en los mecanismos regulatorios finos de secreción de prolactina haría posible el descubrimiento de las alteraciones subclínicas como las que se han descrito en relación a su secreción pulsátil,

elevaciones transitorias o a la presencia de moléculas con diferente bioactividad.

En el diagnóstico de los padecimientos endocrinos además de la determinación de los niveles basales de las hormonas, frecuentemente se utilizan las pruebas dinámicas estimulatorias o inhibitorias con el fin de demostrar defectos subclínicos en la función glandular; tal es el caso de las pruebas con los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (LH-RH) o la prueba con TRH que investigan la funcionalidad de la hipófisis en la secreción de gonadotropinas y tirotropina (TSH), respectivamente.

La secreción hipofisaria de prolactina puede estudiarse en forma dinámica mediante la prueba con TRH o con diversos medicamentos que tienen la propiedad de inhibir o bloquear los efectos de la dopamina (DA) originando un incremento en los niveles séricos de dicha hormona (23). En principio estas pruebas fueron diseñadas para distinguir entre las anomalías funcionales y orgánicas que son capaces de provocar hiperprolactinemia. Aún cuando su empleo con estos fines está sujeto a discusión, las pruebas estimulatorias sí establecen una diferencia entre la respuesta de sujetos normales y pacientes con hiperprolactinemia. Una de las pruebas más usadas en la hiperprolactinemia es la prueba de Metoclopramida (MCP) que consiste en la infusión aguda

---

endovenosa de 10 mg de este medicamento y que en condiciones normales provoca un incremento al doble de los niveles séricos de prolectina. En los casos patológicos la respuesta se encuentra abatida y en otras ocasiones, como hemos demostrado, pueden observarse respuestas exageradas (12).

De acuerdo con lo expresado anteriormente, resultaría de interés el poder evaluar la respuesta dinámica de la secreción de prolectina en pacientes con alteraciones de la fase lútea, que teóricamente podría encontrarse como defecto primario o bien como consecuencia de las alteraciones en el ambiente hormonal provocadas por la disfunción del cuerpo lúteo. En caso de demostrarse una reproducibilidad en los resultados de la prueba, se podría considerar su empleo como un elemento diagnóstico en las pacientes con Fase Lútea Deficiente.

**ANTECEDENTES**

El primer reporte sobre la entidad conocida como Fase Lútea Deficiente apareció en el año de 1945 cuando la Dra. Georganna Secor Jones hizo la observación de que en las pacientes infértiles se encontraba una incidencia mayor de alteraciones endometriales que podrían explicar la falla reproductiva y ella misma propuso el término hasta ahora empleado para describir este tipo de anomalías (24). A partir de entonces numerosas publicaciones han aparecido acerca de este tópico y el panorama en lugar de aclararse parece haberse hecho más confuso. Uno de los principales puntos a discusión es su trascendencia real ya que algunos investigadores consideran que una mujer normal puede tener en diferentes etapas de su vida reproductiva anomalías en el patrón de maduración endometrial como las que se han descrito en la Fase Lútea Deficiente (25, 26, 27), llegando incluso a considerarse como un evento fisiológico (28). Por otra parte, también se ha hecho notar que en condiciones experimentales es posible inducir en monos y en humanos una anomalía semejante (29, 30), y que distintos padecimientos en la mujer son capaces de provocarla (31, 32). Los hechos que apoyan la importancia de esta disfunción en la medicina reproductiva son las asociaciones que se han encontrado



entre los defectos de la fase lútea y los abortos recurrentes o esterilidad (33, 34, 35).

Aún cuando se ha intentado diseñar algún método de diagnóstico que sea sensible y específico para la Fase Lútea Deficiente, hasta la fecha la forma más empleada para establecer su existencia es a través de la biopsia de endometrio (19). El método consiste en la determinación del patrón de maduración del endometrio de acuerdo a los criterios histológicos propuestos por Hoyer (33), pero éste es un método agresivo y frecuentemente doloroso para las pacientes, que tiene riesgos y que en la mayoría de los casos, como se ha señalado, debe ser repetido por lo menos en dos ciclos diferentes (36). Los otros métodos empleados tienen una gran variabilidad y por tanto tampoco son confiables (19). La intrincada interacción neuro-hormonal que ocurre en condiciones fisiológicas en la regulación del ciclo menstrual en la mujer no ha podido ser explicada y se supone actualmente que es el conjunto de acciones estimuladoras e inhibitorias de los distintos neurotransmisores y hormonas ováricas lo que finalmente modula la síntesis y secreción de las gonadotropinas (3).

Diferentes evidencias derivadas tanto de hechos de observación como de trabajos experimentales han implicado la participación de la dopamina (DA) en la regulación de la secreción de la hormona

luteinizante (LN) atribuyéndosele un papel causal de las alteraciones menstruales en pacientes con hiperprolactinemia. Estas pacientes tienen un tono dopaminérgico elevado y un recambio alto de este neurotransmisor en el sistema túbero-infundibular hipotalámico. Por otra parte, el nexo entre la función ovárica (específicamente en la función del cuerpo lúteo) y la regulación dopaminérgica puede sustentarse en diversas publicaciones en las que se ha puesto de manifiesto que durante la segunda fase del ciclo menstrual en la mujer, la pulsatilidad de la hormona luteinizante y de prolactina es sincrónica [37]; así como en los trabajos en los que experimentalmente se han sostenido por administración exógena los niveles séricos de progesterona y estradiol a partir de la mitad de la fase lútea con lo cual se preserva la baja frecuencia de pulsatilidad de la hormona luteinizante, característica de ésta etapa del ciclo [38].

Hasta el momento no existen trabajos de investigación en los que se haya intentado estudiar indirectamente el tono dopaminérgico en pacientes con defectos de la fase lútea que en teoría podrían estar implicados de dos formas diferentes: como causa, si se acepta que un tono dopaminérgico elevado sería directamente responsable de una inadecuada secreción de LN y como efecto, si se considera que los niveles bajos de progesterona que caracterizan a la fase lútea

deficiente pudieran originar una alteración en el tono de los neurotransmisores.

### OBJETIVO

Se pretende evaluar en forma indirecta el tono dopaminérgico del sistema porta Hipotálamo-hipofisario por una prueba estimuladora con Metoclopramida en pacientes con Fase Lútea Deficiente.

### HIPOTESIS

La administración endovenosa aguda de 10 mg de Metoclopramida en la segunda mitad del ciclo menstrual en pacientes con fase lútea deficiente provoca una mayor respuesta de prolactina sérica, comparativamente con mujeres que tienen conservada la función del cuerpo lúteo.

---

**MATERIAL Y METODOS**

Se estudiaron 10 mujeres en edad reproductiva las cuales fueron incluidas en dos grupos: el grupo A constituido por 5 mujeres con ciclos menstruales regulares en los últimos 6 meses y con duración mínima del ciclo de 28 días; sin antecedentes de empleo de anticonceptivos hormonales o dispositivo intrauterino, endocrinopatías, galactorrea, ingesta de medicamentos o historia de pérdidas fetales. El grupo B se formó con 5 pacientes seleccionadas en forma consecutiva de la consulta de esterilidad del Instituto Nacional de Perinatología que fueron diagnosticadas como portadoras de Fase Lútea Deficiente por estudio de la curva de temperatura basal, en la cual se evaluó la duración de la segunda fase en forma subjetiva considerando el inicio de la misma como el punto de incremento de la temperatura basal en por lo menos 0.3 °C sobre la media de los valores previos. En esta pacientes el diagnóstico fue confirmado por biopsia de endometrio y determinación de progesterona sérica.

A todas las pacientes se les informó sobre el propósito del estudio y el protocolo fue aprobado por el comité de evaluación de proyectos de investigación en humanos del Instituto Nacional de Perinatología.

---

---

### Prueba de Metocloprámid

Todas las mujeres fueron sometidas a la prueba dinámica en el día 21 del ciclo contando a partir del primer día de la menstruación. En el día de la prueba con las pacientes en ayuno, se colocó un catéter endovenoso en la vena antecubital para infusión continua de solución de cloruro de sodio al 0.9%. Treinta minutos después de la instalación de la línea venosa se tomaron dos muestras basales de sangre de 10 ml cada una con intervalo de 15 minutos. Inmediatamente después de la segunda toma se administró por vía endovenosa una ampolleta de 10 mg de MCP diluida en 20 cc de solución salina en un lapso de 5 minutos y se tomaron nuevamente 4 muestras de 10 ml de sangre venosa a los 15, 30, 45, 60 minutos posteriores a la administración del medicamento. Las muestras fueron colocadas en tubos de ensayo de 15 ml sin anticoagulante, y mantenidas a temperatura ambiente por 30 minutos hasta la formación del coágulo el cual fué separado por centrifugación a 3000 RPM durante 20 minutos. Los sueros fueron congelados a -20 °C hasta el momento de las determinaciones hormonales.

### Determinaciones hormonales

Las determinaciones de Estrona, Estradiol, Progesterona y Prolactina se realizaron por medio de estuches comerciales por el

---

método de radioinmunoensayo de doble anticuerpo bajo las condiciones de ensayo que se encuentran anotadas en la tabla 1. En el caso de las muestras correspondientes a la prueba dinámica, todas fueron incluidas en el mismo experimento para evitar al máximo la variabilidad interensayo.

Para la determinación de los valores basales de Estradiol, Estrona y Progesterona se tomaron alícuotas de la mezcla de las muestras tomadas a los -15 y 0 minutos previos a la administración de MCP, los valores se expresaron en concentración por ml. y los resultados de la prueba de estimulación en valores absolutos y en porcentaje de incremento.

TABLE No. 1

CARACTERÍSTICAS DE LOS RADIOINMUNOENSAYOS HORMONALES

HORMONA	COMPAÑIA	C.V. IS*	C.V. IIN**
Estradiol	Diagnostic Products	<10%	<10%
Progesterona	Amersham	<10%	<10%
Prolactina	Amersham	<10%	<10%

\* Coeficiente de variación intraensayo.

\*\* Coeficiente de variación interensayo.



---

**ANÁLISIS DE DATOS**

Los resultados de los estudios hormonales se analizaron por una prueba de Wilcoxon considerando los valores absolutos de las determinaciones basales así como el porcentaje absoluto de incremento de prolactina posterior a la prueba dinámica con metoclopramida. También se estudiaron las diferencias en las respuestas en cada punto por la misma prueba. El nivel de significancia se fijó en 0.05.

**RESULTADOS**

En la tabla 2 se presentan las principales características de los grupos estudiados. Como puede apreciarse, los dos grupos fueron similares en cuanto a la edad de las mujeres. En el grupo A la mediana de la edad fue de 27 años (Rango de 25 a 30 años) y en el grupo B de 29 años (Rango de 25 a 35 años). En relación con la duración de la fase lútea de acuerdo con la temperatura basal se encontró que las pacientes con Fase Lútea Deficiente (Grupo B) tuvieron una duración promedio menor que las mujeres control ( $8.6 \pm 1.6$  vs.  $13.8 \pm 0.44$ ; Media  $\pm$  D.S.) diferencia que resultó significativa con un valor de  $p < 0.01$ . También se encontraron diferencias en los valores basales de Estradiol ( $E_2$ ) y de Progesterona ( $P_4$ ). En tanto que las mujeres control tuvieron niveles de Estradiol de  $133.4 \pm 29.87$ ; las pacientes con Fase Lútea Deficiente mostraron valores más bajos ( $51.8 \pm 8.40$ ). Como era de esperarse la Progesterona reportó valores inferiores en las pacientes con defecto de la fase lútea ( $1.5 \pm 1$  vs.  $12.8 \pm 5.40$ ). Las diferencias en ambos casos fueron estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ).

Los valores basales de Prolactina (PRL), calculados a partir de las dos determinaciones previas a la administración del fármaco,

resultaron menores en las pacientes con Fase Lútea Deficiente que en las mujeres control ( $9.21 \pm 0.32$  vs.  $11.41 \pm 0.43$  ;  $p < 0.03$ ). El análisis de la respuesta a la Metoclopramida en los dos grupos estudiados mostró dos diferencias importantes. La primera es que el incremento porcentual y en valores absolutos fue mayor en el grupo de mujeres con defecto de la fase lútea que en las controles y la segunda es que el tiempo hasta el máximo incremento alcanzado fue menor en las pacientes con diagnóstico de Fase Lútea Deficiente. Estos datos se presentan en las tablas 3 y 4.

TABLA 3  
CARACTERÍSTICAS DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS

GRUPO	EDAD años	FASE LÚTEA días	PROGESTERONA [ng/ml]	ESTRADIOL [pg/ml]
CONTROL n=5 Rango:	27 25-30	14 13-14	12.8 ± 5.40	13.4 ± 19.87
FLD n=5 Rango:	29 21-35	9 6-10	1.5 ± 0.44	51.8 ± 8.40

TABLA 3

RESPUESTA DE PROLACTINA A METOCLOPRAMIDA EN PACIENTES CON FLD

TIEMPO

GRUPO	0'	15'	30'	45'	60'
CONTROL (grupo A)	3.77	12.12*	5.56	19.69**	16.95
FLD (grupo B)	0.14	22.12*	16.92	16.08**	14.62

\* p &lt; 0.05

\*\* p &lt; 0.05

TABLA 4

% DE INCREMENTO DE PROLACTINA CON METOCLOPRAMIDA

GRUPO	TIEMPO*	PROLACTINA (ng/mL)	% INCREMENTO
CONTROL grupo A	45	111.8	1951.73
FLD grupo B	15	139.4	2636.91

\* Tiempo hasta el máximo incremento.

---

## DISCUSION

Los datos obtenidos en el presente estudio permiten establecer de entrada que los grupos son comparativos en relación con las características clínicas que sirvieron de base para la selección ya que en el grupo A, que fué utilizado como control, la fase lútea estudiada por la curva de temperatura basal tuvo una duración promedio de 11.8 días. Además la funcionalidad del cuerpo lúteo en estas mismas mujeres fué confirmada a través de la determinación de los niveles séricos de progesterona en el día 21 del ciclo los cuales fueron claramente superiores a los encontrados en las mujeres con fase lútea deficiente. Los puntos en contra de las aseveraciones anteriores y que ameritan ser discutidas son, por una parte que no se realizó en el grupo control la biopsia endometrial y por otra, que solamente se determinó el nivel sérico de progesterona en un día aislado y no en forma seriada como algunos autores han propuesto (29). El primer punto está claramente fuera de discusión cuando se considera que el grupo control estaba constituido por mujeres normales y que desde el punto de vista ético no estaba indicado el hacer la biopsia endometrial. En relación con la determinación de progesterona sérica, aún cuando se ha documentado la gran variabilidad que existe en los niveles circulantes de progesterona, en este caso la medición se realizó en la secuencia de dos determinaciones basales colectadas con intervalo

---

de 15 minutos lo cual disminuye el efecto de la variabilidad temporal. También sería discutible el hecho de que las muestras de progesterona se colectaron en un día 21 del ciclo utilizando un criterio laxo, puesto que este día se fijó tocando como base el inicio de la menstruación. Sin embargo, la estandarización por este criterio puede considerarse un sesgo constante como lo demuestra la desviación estandar de los valores de progesterona.

Habiendo aclarado lo anterior, los resultados ameritan un análisis cuidadoso. En primer lugar, se documentó que la función ovárica en la pacientes con fase lútea deficiente no solamente se expresa en la producción deficiente de progesterona sino que a juzgar porque en ellas coincidió un nivel inferior de estradiol, la esteroidogénesis ovárica de estradiol también se encuentra comprometida. Esto podría explicarse si se toma en consideración que la progesterona es una molécula precursora de estrógenos en la ruta biosintética de esteroides y que debe ser sintetizado y secretado por las células de la granulosa durante la fase folicular; de manera que si se aduce que este grupo de células produce progesterona en forma deficiente por cualquier mecanismo fisiopatológico que se encuentre involucrado, la síntesis de estradiol debe ser baja.

Resulta interesante el hecho de que los niveles de prolactina sérica en las mujeres con fase lútea deficiente fueron mayores que los de las mujeres control. Esto tiene dos implicaciones diferentes dado que podría preguntarse si la fase lútea deficiente es la causa o la consecuencia de este fenómeno. Ambas posibilidades son compatibles. Primero, se sabe que la producción ovárica de progesterona requiere de un nivel de prolactina circulante en lo que ha dado por llamarse "nivel permisivo", es decir que en circunstancias experimentales la presencia de concentraciones de esta hormona por arriba del rango fisiológico, originan una disminución en la tasa de producción de progesterona y aparentemente también la hipoprolactinemia puede provocar este efecto (40). Algunos ejemplos clínicos se ajustarían a este modelo experimental, como ocurre en los estados de hiperprolactinemia en los cuales la asociación con los defectos de la fase lútea es frecuente (41, 42).

Lo inverso también es factible, es decir, la deficiente producción de progesterona por el cuerpo lúteo por cualquiera de los mecanismos que en teoría son capaces de provocarla; llevaría a una disminución de los niveles circulantes de prolactina. Esto ha sido sugerido por estudios de experimentación en ratas ovariectomizadas que demuestran que la administración de progesterona reduce la actividad de dopamina en la eminencia media a

través de la inhibición de la enzima Tirosina-hidroxilasa. Esta última es determinante de la tasa de síntesis de catecolaminas (43, 44). También en humanos, Sakoff y Yen demostraron que la administración de 10 mg de progesterona por vía intramuscular en mujeres ovariectomizadas a las cuales se ha administrado previamente estradiol, provocan un incremento concomitante de prolactina y hormona luteinizante después de una fase latente de 4 horas (45).

Lo que se ha expresado anteriormente permitiría elaborar una hipótesis que explicaría satisfactoriamente la mayor respuesta de prolactina en la prueba de metoclopramida que se observó en las mujeres con fase lútea deficiente en el presente trabajo. La hipótesis sería que la deficiente producción de progesterona en el cuerpo lúteo de estas mujeres favorece una mayor actividad de la Tirosina-hidroxilasa, lo cual a su vez promueve la síntesis de mayores concentraciones de dopamina (DA) en el sistema túbulo-infundibular del Hipotálamo que estarían representadas por un aumento en el tono dopaminérgico. Esto último es lo que puede deducirse de la respuesta anormal a la MCP en las pacientes con Fase Lútea Deficiente.

El tratar de reconocer cuál es el primer evento en este círculo, la falla del cuerpo lúteo o la falla de los mecanismos regulatorios Hipotálamo-hipofisarios está fuera del alcance de este



través de la inhibición de la enzima Tirosina-hidroxilasa. Esta última es determinante de la tasa de síntesis de catecolaminas (43, 44). También en humanos, Rakoff y Yen demostraron que la administración de 10 mg de progesterona por vía intramuscular en mujeres ovariectomizadas a las cuales se ha administrado previamente estradiol, provocan un incremento concomitante de prolactina y hormona luteinizante después de una fase latente de 4 horas (45).

Lo que se ha expresado anteriormente permitiría elaborar una hipótesis que explicaría satisfactoriamente la mayor respuesta de prolactina en la prueba de metoclopramida que se observó en las mujeres con fase lútea deficiente en el presente trabajo. La hipótesis sería que la deficiente producción de progesterona en el cuerpo lúteo de estas mujeres favorece una mayor actividad de la Tirosina-hidroxilasa, lo cual a su vez promueve la síntesis de mayores concentraciones de dopamina (DA) en el sistema túbulo-infundibular del Hipotálamo que estarían representadas por un aumento en el tono dopaminérgico. Esto último es lo que puede deducirse de la respuesta anormal a la MCP en las pacientes con Fase Lútea Deficiente.

El tratar de reconocer cuál es el primer evento en este círculo, la falla del cuerpo lúteo o la falla de los mecanismos regulatorios Hipotálamo-hipofisarios está fuera del alcance de este

---

trabajo y desde luego sería recomendable el intentar ampliar el número de observaciones para dar mayor valor a los datos presentados. Sin embargo, se ha comprobado de manera indirecta que en los estados de disfunción del cuerpo lúteo el tono de dopamina es mayor y podría sugerirse que la prueba dinámica con metoclopramida se incluyera dentro de las áreas diagnósticas para reconocerla una vez que se haya definido cuál es su potencial discriminatorio real.

**CONCLUSIONES**

En un grupo de pacientes con Fase Lútea Deficiente, estudiadas por una prueba dinámica que indirectamente mide el tono dopaminérgico del sistema Túbulo-infundibular del Hipotálamo se encontró que comparativamente con mujeres normales, la respuesta fué mayor y más rápida. Esto habla de una disfunción Neuroendócrina en la regulación Hipotálamo-hipofisaria que se puede explicar por una mayor concentración de dopamina (DA) a este nivel. También se encontró que en las mujeres con defectos de la función del cuerpo lúteo las concentraciones circulantes de prolactina (PRL), estradiol ( $E_2$ ) y progesterona ( $P_4$ ) fueron menores que en las mujeres control. Estas alteraciones del ambiente hormonal concuerdan con los datos que se han reportado aisladamente en relación con la fase lútea deficiente y podrían obedecer a una sola anomalía de fondo ya que el incremento en el tono de dopamina afectaría simultáneamente la producción de prolactina (PRL) y hormona luteinizante (LH), lo que a su vez tendría repercusión en la producción ovárica de esteroides.

Se propone la hipótesis de que los niveles bajos de progesterona en la Fase Lútea Deficiente incrementan la actividad de la Tiro sina-hidroxilasa, enzima encargada de un paso limitante

en la síntesis de catecolaminas y dopamina, fenómeno que conduciría al aumento del tono dopaminérgico.

No es posible reconocer por este estudio si las alteraciones hormonales encontradas, específicamente el aumento del tono dopaminérgico, es causa o consecuencia. Esto último amerita investigación posterior.

Finalmente, debe mencionarse que los resultados que se reportan deben ser confirmados por estudios en los que se incluya un número mayor de observaciones que hagan posible la evaluación de la capacidad discriminatoria de la prueba de MCP en los casos de Fase Létea Deficiente.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Jaffe RB. Pathologic alterations in prolactin production. Cap.18. en S.S.C. Yen. Eds Reproductive Endocrinology, 1986. Philadelphia PA 1910. W.B. Saunders Company 1986,548.
- 2.- Reichlin S. Neuroendocrinology. Cap 17. en Wilson JD; Foster DW. Eds. Textbook of Endocrinology, 1985. Philadelphia PA 19105. W.B. Saunders Company 1985,492.
- 3.- Investigación de la pareja estéril. Cap. 17 en: Speroff Leon. Endocrinología Ginecológica e Infertilidad. 3a. Edición. The Williams and Wilkins Co. Baltimore Maryland. USA 1985.
- 4.- Andino RR; Bidot C Valdez M; Machado A. Chromatographic pattern of circulating prolactin in ovulatory hiperprolactinemia Fertil Steril 44:600, 1985.
- 5.- Pellegrini I; Ganz G; Rosin C; Fenoillet E; Peyrat J; Belori P; Jaquet P. Polymorphism of prolactin secreted by human prolactinoma cells: Immunological, receptor binding, and biological properties of the glycosylated and nonglycosylated forms. Endocrinology 122: 2667-2674, 1988.
- 6.- Khara Y; Siler T; Vanderberg G; Sirba YM; Yen SSC. Circulating prolactin levels during the menstrual cycle: Episodic release and diurnal variation. AM J Obstet Gynecol 117:(7): 928-947, 1971.
- 7.- McMatty KP; Sawers RS, McWeilly AS. A possible role for prolactin in control of steroid secretion by the human graafian follicle. Nature 258:633,1974.
- 8.- Veldhuis JD, Klass P, Hammond JM. Divergent effects of prolactin upon steroidogenesis by porcine granulosa cells in vitro: influence of cytodifferentiation. Endocrinology 107:42,1980.
- 9.- Wang C, Hsueh AJW, Erickson GF. Prolactin inhibition of estrogen production by cultured rat granulosa cells. Mol Cell Endocrinol 20:135, 1980.

- 10.- De Vane GW, Guzik DS. Bromocriptine therapy in normoprolactinemic women with unexplained infertility and galactorrhea. *Fertil Steril* 46:1036,1986.
- 11.- Larrea F, Villanueva C, Cravioto M, Escorza A, Del Real O. Further evidence that big, big prolactin is preferentially secreted in women with hyperprolactinemia and normal ovarian function. *Fertil Steril* 44:25, 1985.
- 12.-Porias RL, Hernandez JA, Villanueva C, Benavides S, Cortezgalleaga V. Aspectos fisiopatológicos del síndrome de amenorrea galactorrea normoprolactinémica. *Ginec Obstet Mex* 53:51,1987.
- 13.- Ben David M, Schenker JC. Transient hyperprolactinemia: A correctable cause of idiopathic female infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 57:442,1983.
- 14.- Mault PJ, Rees LM, Besser GM. Pulsatile gonadotropin secretion in hyperprolactinemia amenorrhea at the response to bromocriptine therapy. *Clin Endocr (Oxf)* 16:153,1982.
- 15.- Collins RL, Williams RF, Hodgen GD. Human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin-induced ovarian hyperstimulation with transient hyperprolactinemia: Steroidogenesis enhanced during bromocriptine therapy in monkeys. *J Clin Endocrinol Metab* 58: 727,1984.
- 16.- Collins RL, Williams RF, Hodgen GD. Endocrine consequences of prolonged ovarian hyperstimulation: hyperprolactinemia, follicular atresia, and premature luteinization. *Fertil Steril* 42:436,1984.
- 17.- Tippet PD, Simon JA, Rifka SM, Falk RJ. Luteal phase hyperprolactinemia during ovulation induction with human menopausal gonadotropins: Incidence, recurrence, and effect on pregnancy rates. *Obstet Gynecol* 73:611,1989.
- 18.- Kauppila A, Leinonen P, Vihko R, Ylostalo P. Metoclopramide-induced hyperprolactinemia impairs ovarian follicle maturation and corpus luteum function in women. *J Clin Endocrinol Metab* 54:1955,1982.
- 19.- Makajima ST, Soules MR. Luteal phase deficiency. en: B.R.Yee MD, Guest Editor. Eds. *Infertility and Reproductive medicine clinics of North America*. 1990. Philadelphia PA. W.B. Saunders Company. 1990. pag 145.

- 
- 20.- Sherman E, Simpson JL. Evaluation and clinical management of patients at apparent increased risk for spontaneous abortions. em: Parter L.H, Hook EB. Eds: Human Embryonic and Fetal Death 1980. New York NY. Academic Press Inc. 1980.
- 21.- Noyes RW, Jaman JO. Accuracy of endometrial dating. Fertil Steril 4:504,1951.
- 22.- Noyes RW, Harting AT, Koch J. Dating the endometrial biopsy. Fertil Steril 1:1,1950.
- 23.- Baughaday WH. The anterior pituitary. Cap 18. on Wilson JD: Foster DM. Eds Textbook of Endocrinology, 1985. Philadelphia PA 19105. W.B. Saunders Company 1985. 548.
- 24.- Jones GRS. Some newer aspects of the management of infertile ity. JAMA 141: 1123, 1949.
- 25.- Bullen BA, Skrinar GS, Beltina II. Induction menstrual disorders by strenuous exercise in untrained women. N Engl J Med 312:1349, 1985.
- 26.- Gray RH, Caspell OM, Zaccar RA. Postpartum return of ovarian activity in nonbreastfeeding women monitored by urinary assays. J Clin Endocrinol Metab 64:645, 1987.
- 27.- Lenton EA, Landgren BM, Sexton L. Normal variation in the length of the luteal phase of the menstrual cycle: identification of the short luteal phases. Br J Obstet Gynecol 91:683,1984.
- 28.- Mc Neely MJ, Soules MR. The diagnosis of luteal phases deficiency: A critical review. Fertil Steril 50:1,1988.
- 29.- Stouffer RL, Hodgen GD. Induction of luteal phases defects in rhesus monkeys by follicular fluid administration at the onset the menstrual cycle. J Clin Endocrinol Metab 51:649,1980.
- 30.- Sheehan HL, Casper RF, Yen SSC. Luteal phase defects induced by an agonist of luteinizing hormone-releasin factor. A model for fertility control. Science 215:179,1982.
- 31.- Del pazo E, Wyss H, Tolis G. Prolactin and deficient luteal function. Obstet Gynecol 53:282, 1979.
-

- 
- 12.- Seppala M, Hirvonen E, Ranta T. Hyperprolactinemia and luteal insufficiency. *Lancet* 1:229, 1976.
  - 13.- Balash J, Creus M, Marques M. The significance of luteal phase deficiency on fertility: A diagnostic and therapeutic approach. *Hum Reprod* 1:145, 1988.
  - 14.- Tho PT, Nyrd JR, McDonough PG. Etiologies and subsequent reproductive performance of 100 couples with recurrent abortion. *Fertil Steril* 32:389, 1979.
  - 15.- Jones GS, Pourmand K. An evaluation of etiologic factor and therapy in 355 private patients with primary infertility. *Fertil Steril* 13:398, 1962.
  - 16.- Wentz AC. Endometrial biopsy in the evaluation of infertility. *Fertil Steril*. 53:121, 1989.
  - 17.-Vermeash M, Kletzky GA. Longitudinal evaluation of the luteal phase and its transition into the follicular phases. *J Clin Endocrinol Metab* 65:680, 1987.
  - 18.- Nippoldt TB, Rease NE, Kelch EP, Marshall JC. The roles of estradiol and progesterone in decreasing luteinizing hormone pulse frequency in the luteal phase of the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*. 59:67, 1989.
  - 19.- Abraham GE, Maroulis GB, Marshall JR. Evaluation of ovulation and luteal function using measurements of plasma progesterone. *Obstet Gynecol* 44:522, 1974.
  - 20.- Cutie E, Ardino MA. Prolactin inhibits the steroidogenesis in midfollicular phase human granulosa cells cultured in a chemically defined medium. *Fertil Steril* 49:632, 1988.
  - 21.- Poland ML, Loefer N, Blugi AM, Terlatzis BC, Haseltine FP, DeCherney AH, Behrman HR. Human Chorionic gonadotropin and prolactin modulation of early luteal function and luteinizing hormone receptor-binding activity in cultured human granulosa-luteal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 59:773, 1984.
  - 22.- Forman N, Fishel SB, Edwards RG, Walters E. The influence of transient hyperprolactinemia on in-vitro fertilization in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 60:517, 1985.
-



- 43.- Beattie CH, Rodgers CH, Soyka LF. Influence of ovariectomy and ovarian steroids on hypothalamic hydroxylase activity in the rat. *Endocrinology* 91:376, 1972.
- 44.- Beattie CH, Soyka LF. Influence of progestational steroids on hypothalamic tyrosine hydroxylase activity in vitro. *Endocrinology* 91:1453, 1972.
- 45.- Rakoff JB, Yen SSC. Progesterone induced acute release of prolactin in estrogen primed ovariectomized women. *J Clin Endocrinol Metab* 47:918, 1978.