

11217

115
2ej



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Hospital Central Sur de Alta Especialidad
PEMEX**

**SINDROME DE FOLICULO LUTEINIZADO NO ROTO EN
PACIENTES CON ESTERILIDAD INEXPLICABLE
Y FERTILES.**

T E S I S

Que para obtener la Especialidad en
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
p r e s e n t a
DR. JOSE RUBEN PINEDA VIEDAS



México, D. F.

1 9 9 3

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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.

INDICE.

1. - INTRODUCCION.
2. - ANTECEDENTES.
3. - DEFINICION DEL PROBLEMA.
4. - JUSTIFICACION.
5. - OBJETIVOS.
 - 5.1. GENERALES.
 - 5.2. ESPECIFICOS.
6. - HIPOTESIS.
7. - METODOLOGIA.
 - 7.1. DISEÑO DE INVESTIGACION.
 - 7.2. DEFINICION DE LA ENTIDAD NOSOLOGICA.
 - 7.3. DEFINICION DE LA POBLACION OBJETIVO.
 - 7.4. CARACTERISTICAS GENERALES DE LA POBLACION.
 - 7.4.1. CRITERIOS DE INCLUSION.
 - 7.4.2. CRITERIOS DE EXCLUSION.
 - 7.4.3. CRITERIOS DE ELIMINACION.
 - 7.4.4. UBICACION DE ESPACIO TEMPORAL
 - 7.5. DISEÑO ESTADISTICO.
 - 7.5.1. MARCO DE MUESTREO.
 - 7.5.2. UNIDAD ULTIMA DE MUESTREO.
 - 7.5.3. METODO DE MUESTREO.
 - 7.5.4. TAMAÑO DE LA MUESTRA.
 - 7.6. DEFINICION DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICION.
 - 7.7. RECOLECCION Y ANALISIS DE DATOS.
 - 7.8. ETICA.

8.- RESULTADOS.

9.- DISCUSION.

10.- CONCLUSIONES

11.- ANEXOS (CUADROS Y GRAFICAS).

12.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1.- INTRODUCCION.

A pesar de los grandes avances de la ciencia médica en el estudio y tratamiento de la pareja estéril, continúa siendo un problema de primordial importancia, ya que ni la microcirugía, ni la incorporación del rayo Láser en cirugía ginecológica ni incluso la adopción han sido una solución definitiva ante una frustrada maternidad.

En éste hecho incuestionable, la ciencia médica ha intentado poder llevar a la pareja el éxito de la concepción, de ésta manera surgen técnicas diagnósticas sofisticadas, sobre todo en las parejas donde los estudios rutinarios no se detecta algún factor alterado. En éstas pacientes con esterilidad inexplicable, se aplican ensayo, tales como la prueba de capacidad de fertilización de espermatozoides en oocitos de Hamster, inclusive en oocitos humanos utilizados en pruebas de fertilización asistida. Así mismo se ha intentado ofrecer nuevas soluciones en éstos casos y han abierto un camino de nuevas posibilidades para éstas pacientes, como son la transferencia de gametos o embriones en programas de fertilización in vitro.

En la actualidad existe un 15-20% de pacientes con esterilidad inexplicable y su tratamiento se hace cada día más necesario, puesto que el número de niños disponibles para la adopción ha disminuido, entre otras causas por el uso de métodos anticonceptivos y el aborto. Existe una elevada demanda de las parejas estériles por agotar sus propias posibilidades de concepción; así mismo en los grupos médicos de todo el mundo, se llevan a cabo intentos científicos para poder llegar a un diagnóstico definitivo y a una terapéuta eficaz. Ante ésta problemática, se han depurado técnicas, tales como pruebas hormonales para predecir la ovulación ó detectar fallas en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario, ó en las técnicas ultrasonográficas como la introducción del transductor vaginal para el seguimiento

folicular o la histeroscopia para detectar problemas uterinos. Así mismo, se han descrito síndromes y enfermedades que están involucradas de alguna manera en algunos de los procesos tan complicados de la concepción, como ejemplo la endometriosis, el folículo luteinizado no roto, etcétera. Este último ejemplo no se ha determinado que influya como causa de esterilidad. Se han publicado muchos artículos de estudios realizados en el mundo, sin embargo, no hay un acuerdo común entre la asociación de la esterilidad inexplicable y el folículo luteinizado no roto.

2.- ANTECEDENTES.

El ovario por definición es un saco de folículos primordiales los cuáles en su formación embriogénica provienen del saco vitelino y emigran como células germinativas al surco gonadal para formar la gónada indiferenciada (Fig.1)'. El estroma del surco gonadal penetra entre las células germinativas señalando el desarrollo de folículos primordiales '. En el séptimo mes de vida intruterina existen aproximadamente 6 millones de folículos en las dos gónadas, en éste momento detienen su evolución quedando en reposo en etapa de diplóteno de la profase en la primera división meiótica. Ya durante la vida fetal el proceso de atresia está presente así como en el período neonatal, se calcula que en las primeras semanas de vida extrauterina se dispone de alrededor de 1-2 millones de folículos primordiales, hacia la menarca éste número ha disminuido hasta aproximadamente 400 000 folículos viables, de éstos menos de 500 llegarán a la ovulación. '."

La finalidad del folículo ovárico se puede resumir en seis puntos principales: 1º) Proteger el oocito residente. 2º) Madurar el oocito en el momento óptimo. 3º) Producir un medio hormonal que desarrollará un endometrio proliferativo adecuado; 4º) Liberar a su debido tiempo el oocito; 5º) Brindar una función apropiada por parte del cuerpo amarillo para lograr la implantación y 6º) Asegurar las condiciones hormonales requeridas para la gestación hasta que el metabolismo feto-placentario es adecuado. La mayor parte de éstos eventos transcurren durante un ciclo ovárico-menstrual normal. El folículo primordial se desarrollará independientemente del estímulo de las gonadotropinas hipofisiarias bajo la influencia de determinantes intraováricos, especialmente del microambiente folicular estrogénico constituyendo el folículo preantral ó primario, adoptar morfológicamente mayor tamaño, de un volúmen de 15 micras a 80-100 micras, aparece la zona pelúcida y la

granulosa.

Cuando los folículos primarios inician su madurez empiezan a formarse espacios confluentes llenos de líquido folicular desplazando al oocito, formando el cúmulo ooforus, al mismo tiempo aparecen las tecas alcanzando el estado antral. Estos cambios morfológicos marcan el desarrollo de folículos secundarios y el comienzo de la sensibilidad a las gonadotropinas.

El desarrollo folicular sincrónico temprano se llama reclutamiento, en ésta etapa existen muchos folículos que poseen la capacidad de llegar a la ovulación, el número de folículos que se reclutan quizá sea relacionado con el número de folículos en el ovario, esto ocurre inicialmente desde el final de la fase luteínica anterior y al comienzo de la menstruación hasta aproximadamente el 5º al 7º días del ciclo. Finalmente sólo un folículo queda destinado a ovular y formar cuerpo amarillo, esto se denomina selección del folículo dominante, el intervalo que sigue a la selección y precede a la ovulación se denomina dominancia, sucede del 8º al 12º días. El folículo dominante controla el medio endócrino preparándose así mismo en éste momento para la ovulación. El folículo terciario o preovulatorio se puede apreciar observando directamente al ovario como una saliente progresiva en la superficie, como una vesícula cada vez más transparente y avascular en su polo saliente rodeado de una corona hiperémica. Microscópicamente se puede observar que el antro está completamente formado y que el cúmulo ha sido separado del resto de las células de la granulosa para flotar libremente en el líquido folicular (Fig. 2), basado en la medición del folículo y la observación del número de células de la granulosa. Desde el punto de vista funcional el folículo ha alcanzado su máxima producción estrogénica a más de 200pg/ml durante más de dos días lo que da la señal necesaria como retroalimentación positiva que determinará la oleada de hormona luteinizante (LH) entre 24 y 36hs antes de la ovulación, la

hormona folículo estimulante (FSH) disminuye su concentración debido a la mayor sensibilidad de la retroalimentación negativa que ejercen los estrógenos. En el proceso de dominancia folicular parecen participar otros factores que contribuyen al efecto de retroalimentación negativa de los estrógenos sobre la FSH, éstos factores son las llamadas ciberninas ováricas, péptidos de bajo peso molecular secretados a nivel folicular cuya acción se manifiesta a nivel intraovárico o central. De ellas la inhibina o foliculostatina segregada por las células de la granulosa al líquido folicular y la circulación suprime selectivamente la FSH a nivel hipofisario, su acción se manifestará limitando la liberación de FSH e inhibiendo el crecimiento del aporte de folículos en desarrollo. Así, el balance de los efectos inhibidores de la foliculostatina y los estrógenos limitarán el volumen de la cohorte folicular en desarrollo y podrán prevenir un natural efecto de hiperestimulación que sucedería en un ciclo normal¹. El pico de LH además de determinar la ovulación del folículo dominante marcará el destino de los otros folículos parcialmente maduros, lo que ocasiona la atresia o su luteinización. Esta luteinización de la célula de la granulosa estimula la actividad enzimática que permitirá la separación de la cadena de colesterol vía AMP cíclico con producción de pregnenolona y aumenta considerablemente la producción de progesterona. El incremento de los niveles de progesterona en la vena ovárica homolateral al folículo dominante se nota entre 24-48hs antes de la ovulación, se hace significativa el día del pico de LH y en las horas siguientes. Este incremento de progesterona tiene una gran importancia fisiológica modulando el pico de FSH y la producción del pico de LH, junto con los estrógenos. Es decir, actúa como mensajero a nivel central informando que el folículo esté en condiciones de ovular y coordinando el estímulo ovulatorio final^{1,2,3,4}. Estudios realizados sugieren que el lado de la ovulación en ciclos sucesivos no está influenciado por el lado de la ovulación en ciclos precedentes¹.

El pico de LH estimula la aparición de tres acontecimientos principales: 1º) Reanudación de la meiosis hasta la metafase de la segunda división meiótica, con expulsión del primer cuerpo polar. En éste punto actúa en forma paracrina como una liberación de la inhibición por medio de un péptido ovárico, llamado inhibidor de madurez del oocito, éste evita una maduración temprana, 2º) Luteinización, que aumenta la producción de progesterona por la granulosa, aquí mismo se produce un péptido presente en el líquido folicular denominado factor inhibidor de luteinización, que impide la luteinización temprana. Este rápido incremento de progesterona, es la que provoca y coordina varios de los cambios fisiológicos en diversas porciones del aparato genital, el comienzo de un endometrio secretor, filancia del moco cervical, etc. y 3º) Rotura folicular, los mecanismos que condicionan la rotura del folículo parecen ser variados y complejos, la culminación del proceso de ovulación está estrechamente sincronizado y coordinado con dos eventos: La ruptura del folículo y la maduración del oocito, coordinado en el folículo ovárico por un apropiado estímulo de gonadotrofinas. Sin embargo intervienen algunos factores locales que alteran la región apical de la pared folicular por medio de influencias vasculares, enzimáticas o inflamatorias que facilitan la rotura del folículo, las substancias involucradas son: las prostaglandinas, noerpinefrina, histamina y estreptoquinasa ". Las concentraciones de prostaglandinas F2 alfa y E2 aumentan dentro del folículo alcanzando el máximo al tiempo de la rotura folicular. No está claro todavía el mecanismo de acción, pero es posible que lo realice liberando enzimas lisosomales que digieren la pared folicular, también actuarían a nivel de las fibras musculares lisas dispuestas en el ovario y en el folículo, estimulando su contracción, provocando la expulsión del cúmulus ooforus. Otros de los mecanismo involucrados es el proteolítico, por medio de la plasmina, la cual es transformada a plasminógeno, ésta enzima proteolítica causa desintegración de la pared folicular y por éstos mecanismos es determinado la expulsión del

contenido folicular, así el líquido es esparcido en el peritoneo formando líquido folicular libre, mientras que el lecho folicular por observación directa se encuentra arrugado y con el antro ocupado por un coágulo de sangre y linfa, que se transformará en cuerpo lúteo comenzando la creciente producción de progesterona

Ha sido demostrado que la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) induce la ovulación y la meiosis en ratas hipofisectomizadas con ausencia de gonadotropinas. Sin embargo el pretratamiento en éstos experimentos con inhibidores de la síntesis de prostaglandinas inhiben completamente la inducción por GnRH del aumento de prostaglandinas y ovulación, pero no la reasunción de la meiosis. El mecanismo por la que la GnRH estimula la ovulación no es claro, pero la inducción de la ovulación puede ser mediado por prostaglandinas⁴.

En los estudios básicos de la pareja estéril, se incluye una historia clínica y examen físico completo, pruebas de laboratorio pertinentes tanto el hombre como la mujer.

Los estudios específicos consisten en la investigación de cada uno de los factores: el masculino, cervical, uterino, tubárico, peritoneal, ovárico, psicógeno e inmunológico, así como pruebas postcoitales (Fig.3).

El cuidado y experiencia con que se realice e interprete éstos procedimientos podrían ser básicos en identificar el factor(es) responsables de la esterilidad y poder significar la diferencia entre el éxito o el fracaso¹¹.

El patrón actual de evaluación de la pareja estéril, en términos generales engloba los siguientes puntos: análisis de semen con cuenta, morfología y movilidad espermática normal, un estudio de histerosalpingografía que muestre un útero normal y trompas permeables, una historia de ciclos menstruales regulares con una curva de temperatura corporal basal bifásica o un endometrio secretor de acuerdo al día del ciclo de la toma de muestra o determinaciones hormonales séricas encaminadas a evaluar la fase lútea. Así también se puede evaluar la interacción moco cervical-espermatozoide, realizando pruebas postcoitales y en centros más especializados se evalúa la capacidad de fertilización del espermatozoide; utilizando oocitos de Hamster u oocitos recuperados en programas de fertilización in vitro, por último la evaluación de los genitales internos por laparoscopia, ésta se realiza tradicionalmente en la segunda fase del ciclo en un día 20-23. Cuando no existe algún factor estudiado alterado y la causa de la esterilidad no puede ser identificada nos enfrentamos a un problema de esterilidad inexplicable, idiopática o sin causa aparente. No es infrecuente que las pacientes ovulatorias durante los ciclos de evaluación carguen con un gran estrés y caigan en oligoovulación o aún en anovulación".

INCIDENCIA.

La incidencia de la esterilidad inexplicable es muy variable, se menciona desde un 5-27%, en nuestro hospital se tiene una incidencia del 15%.

De las causas o factores a los cuales se les ha atribuido participación relevante en la esterilidad inexplicable son múltiples. En la actualidad una causa que ha sido atribuida con mucha frecuencia y citada en continuas publicaciones a partir de la última década es la alteración en la ruptura folicular que comprende el folículo luteinizado no roto. Esta entidad que se ha

visto relacionada frecuentemente en la esterilidad inexplicable y que se vincula como causa de esterilidad, se ha encontrado en diferentes series con una incidencia del 5-40%.

HISTORIA.

Jewlewicz " en 1975 fué el primero en utilizar el término de folículo luteinizado no roto (LUF) al tratar de explicar porque los índices de embarazos eran tan bajos cuando se estimulaba un ciclo con clomifeno. No fué sino hasta 1978 con los trabajos de Marik y Hulka " en que describen los cambios fisiológicos del LUF, que no ocurre con una predicción absoluta y además que la falla es debida probablemente a una fase folicular inadecuada. Koninckx " en 1978 concluye que el folículo De Graaf maduro puede romperse o el óvulo no ser liberado seguido de un pico de LH normal, por algún defecto ovárico como consecuencia de una disminución en la concentración de FSH en la fase folicular temprana o a una concentración plasmática elevada de prolactina, denominandola como una fase lútea insuficiente. Brosen y Koninckx " en 1978 observan una incidencia mayor de falta de rotura folicular en pacientes con endometriosis e infertilidad y sugieren que un mecanismo de rotura folicular puede estar alterado. Más aún existe controversia en qué tanto se repite el LUF de un ciclo a otro en una misma paciente, así Kerin " demuestra que en ocho pacientes en las que se encontró LUF, sólo una repitió el evento en el quinto ciclo de seis ciclos estudiados. Venrell " sólo encuentra estigma en 53% de pacientes con fertilidad comprobada.

ETIOLOGIA Y FISIOPATOLOGIA.

Se ha determinado claramente el papel que juegan las prostaglandinas, de ellas la F2 alfa en la rotura folicular. Uno de los factores que inducen el LUF se ha observado en el estudio realizado por Killich " donde aumenta la incidencia del LUF en pacientes tratadas con inhibidores de la síntesis de prostaglandinas. Otra de las causas de LUF que se ha determinado es una fase lútea inadecuada debido a una alteración en la producción de FSH y que el efecto en contra de la fecundidad puede explicarse por tres mecanismos: una falla en la liberación del oocito, un metabolismo folicular anormal y alteraciones en la receptividad endometrial mediada por las concentraciones disminuidas de progesterona circulante ^{19,20}. También el LUF se ha visto relacionado con la utilización de inductores de la ovulación como clomifeno y gonaotropinas.

La relación más constante de LUF es con endometriosis en estadios iniciales de leve a moderada y causa de esterilidad inexplicable ^{21,22}. Yasuyuki Mío " estudiando a la esterilidad inexplicable, encontró en 67% de las pacientes endometriosis, de éstas el 85% eran en estadios de leve a moderado, además encontraron que el LUF se presentó más frecuentemente en pacientes con endometriosis (35% de las pacientes y 25% de los ciclos), comparado con las que no tenían endometriosis (11% de las pacientes y 7% de los ciclos) concluyendo que el LUF es más frecuente con endometriosis de leve a moderada, asociado a esterilidad.

Se han descrito otros factores causales de LUF, como son los psicológicos y los mecánicos, sin embargo no se ha determinado en forma clara su relación.

DIAGNOSTICO.

El método diagnóstico de mayor aplicación es la ultrasonografía, éste método no invasivo tiene ventajas, ya que permite realizar el estudio en ciclos subsecuentes y establecer la presencia de LUF en un ciclo o si se repite.

Los hallazgos encontrados en un ciclo con LUF inicia con una fase folicular con crecimiento folicular igual al de un ciclo ovulatorio. Hamilton " encontró un incremento de 14.8mm en el día -5 de ciclos LUF a 23.9mm en el día del pico de LH, en los ciclos ovulatorios controles, dicho incremento fué de 13.2 a 21.5mm en los mismos días. En los ciclos con LUF se registra un rápido aumento del diámetro folicular a partir del pico de LH que alcanza cifras de 33.5mm. Además de éstos cambios pueden apreciarse alteraciones en la imagen ecográfica del folículo, como son: el desflecamiento de la pared folicular y la aparición de ecos internos pero siempre conservando la sonolucencia generalizada en su interior ". Otro signo ecográfico descrito por Kerin " es la aparición de zona con ecos de baja densidad y regular de interfase o zona gris, que puede medir de 3 a 7 mm entre la pared folicular y el líquido folicular y que podría tratarse de las células de la granulosa hipertrofiadas.

Otro de los elementos de ayuda es la visualización, estadificación del endometrio y visualización de líquido libre en fondo de saco. Liukkonen " encuentra de gran utilidad el uso de ultrasonido para el diagnóstico de LUF.

Otro elemento útil para el diagnóstico de LUF es la laparoscopia. Los dos criterios aplicados por Marik y Hulka " y Koninckx y Brossens " para diagnosticar LUF son: la ausencia de estigma ovulatorio y la presencia de concentraciones bajas de

estradiol y progesterona en el líquido peritoneal en la fase lútea inicial. Portuondo²² concluye que la presencia del estigma y del LUF dependen del día del ciclo en que se realiza la laparoscopia, encontrando el estigma en mayor porcentaje cuando se realizó la laparoscopia 17 a 19 días después de la última menstruación y 10 a 12 días antes de la próxima menstruación.

Durante la realización de la laparoscopia es útil para el diagnóstico de LUF recolección por aspiración de líquido peritoneal, con determinaciones de estradiol (E2) y progesterona (P). En mujeres ovulatorias, el E2 y la P aumentan rápidamente después de la ovulación, en contraste con el aumento gradual de los niveles séricos. En el LUF las concentraciones de E2 y P no aumentan o lo hacen ligeramente, por lo que es útil para el diagnóstico de LUF^{23,24}. Por otro lado Dhont²⁵, no encuentra relación con la presencia o ausencia de estigma y los niveles de E2 y P en líquido peritoneal comparados con niveles hormonales periféricos, por lo que éstas determinaciones no pueden igualar en el diagnóstico de LUF a los hallazgos laparoscópicos. Janssen-Caspers²⁶ encuentra una disparidad entre el diagnóstico de LUF por ultrasonido y determinaciones hormonales en líquido peritoneal. Por último Scheenjes²⁷ demuestra el valor de las determinaciones hormonales en líquido peritoneal en diferentes intervalos de tiempo, después de la ovulación, encontrando estigma a los 1.5 días, así como niveles altos de E2 y P en líquido peritoneal y que a los 3 y 5 días se encontró el inicio de la cicatrización del estigma y con disminución de los niveles hormonales en líquido peritoneal progresivamente.

Yasuyuki Mio²⁸ recientemente introduce la utilidad de la punción de folículo con guía ultrasonográfica transvaginal, para establecer el diagnóstico definitivo de LUF.

TRATAMIENTO.

A pesar de la limitada experiencia a nivel mundial se han propuesto algunas pautas de manejo, siendo el principal objetivo la corrección de los factores etiológicos. Una opción utilizada son los inductores de la ovulación como el clomifeno y la gonadotrofinas con el objeto de lograr una foliculogénesis normal, así como la gonadotropina coriónica humana (HCG), para potenciar el pico de LH. Por último se ha propuesto la realización de transferencia intratubaria de gametos (GIFT).

3.- DEFINICION DEL PROBLEMA.

En la esterilidad inexplicable se han atribuido múltiples causas o factores, dentro de los cuales se encuentra la falla de rotura folicular. Generalmente la ovulación se determina por parámetros indirectos. Sin embargo todos éstos eventos son asociados a la formación del cuerpo lúteo y no necesariamente con la rotura folicular y liberación del oocito. Esta entidad denominada folículo luteinizado no roto, se ha observado significativamente más frecuente en pacientes con esterilidad que en pacientes con fertilidad comprobada, pensamos que la incidencia es mayor en pacientes con esterilidad inexplicable.

4.- JUSTIFICACION.

En el estudio de la pareja estéril sin causa aparente, se realizan estudios enfocados a determinar la ovulación y cada vez con mayor precisión, como son la observación directa del estigma ovulatorio por laparoscopia, las determinaciones hormonales en líquido peritoneal, la determinación del pico de LH para predecir la ovulación, el seguimiento folicular por ultrasonografía; todo esto con el fin de evaluar la madurez y la rotura folicular. En la esterilidad inexplicable, se han relacionado un 10-40% con falla de liberación del oocito, pero al parecer esto sucede también en ciclos de mujeres fértiles. El presente estudio preliminar se realiza con la finalidad de determinar la influencia del folículo luteinizado no roto como causa de esterilidad inexplicable.

5.- OBJETIVO.

5.1 GENERALES.

Determinar la frecuencia del folículo luteinizado no roto en pacientes con esterilidad inexplicable y en pacientes con fertilidad comprobada.

5.2.- ESPECIFICOS.

Demostrar la falla de ruptura folicular y la luteinización de la granulosa en pacientes con esterilidad inexplicable y con fertilidad comprobada, para poder establecer si existe una diferencia en la frecuencia del folículo luteinizado no roto en pacientes con esterilidad inexplicable y fertilidad comprobada.

6.- HIPOTESIS.

En pacientes con fertilidad comprobada, no existen alteraciones de la fase folicular en el crecimiento, madurez del oocito y rotura folicular por lo que encontraremos mayor número de estigma ovulatorio después de la ovulación, mientras que en los pacientes con esterilidad inexplicable los mecanismos de rotura folicular pueden estar alterados, por lo que el folículo luteinizado no roto es más frecuente.

7.- METODOLOGIA.

7.1 DISEÑO DE INVESTIGACION.

Se realiza un estudio prospectivo, longitudinal, observacional y comparativo.

7.2 DEFINICION DE LA ENTIDAD NOSOLOGICA.

El folículo luteinizado no roto, es causado por una falla en los mecanismos de rotura folicular, resultando en el atrapamiento del ovocito, éste puede ser el factor causante de esterilidad. Para relacionar su influencia con la esterilidad tendremos que conocer la frecuencia y así poder establecer un tratamiento adecuado.

7.3 DEFINICION DE LA POBLACION OBJETIVO.

Se estudiaron a pacientes con diagnóstico de esterilidad inexplicable y pacientes con fertilidad comprobada que acuden a la consulta externa de la clínica de Esterilidad en el H.C.S.A.E Pemex.

7.4 CARACTERISTICAS GENERALES DE LA POBLACION.

7.4.1 CRITERIOS DE INCLUSION.

Se estudiaron a todas las pacientes con esterilidad primaria o secundaria sin ningún factor alterado, en edad fértil con límite mayor de 38 años. Así como a pacientes sanas en edad

fértil, con fertilidad comprobada por antecedente de embarazos a término previos y que se les realizará procedimiento laparoscópico y/o laparotomía para reversión de método quirúrgico de anticoncepción.

7.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSION.

Las pacientes mayores de 39 años, con algún factor estudiado, alterado o con estudio incompleto, pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, pacientes con presencia de tumoración ovárica mayor de 5mm en el primer día de la menstruación y aquellas pacientes que rechacen los estudios del protocolo.

7.4.3. CRITERIOS DE ELIMINACION.

Abandono del estudio por parte de la paciente.

7.4.4. UBICACION DEL ESPACIO TEMPORAL.

Se estudiaron pacientes derechohabientes del H.C.S.A.E. Pemex, que acudieron a la clínica de Esterilidad, en un período comprendido de Junio 1992 a Enero de 1993.

7.5 DISEÑO ESTADISTICO.

7.5.1 MARCO DE MUESTREO.

Clínica de esterilidad de la consulta externa del servicio de Ginecología y Obstetricia del H.C.S.A.E. Pemex.

7.5.2. UNIDAD ULTIMA DE MUESTREO

Mujeres con diagnóstico de esterilidad inexplicable y esterilidad secundaria con fertilidad comprobada de la clínica de esterilidad de la consulta externa de Ginecología y Obstetricia.

7.5.3. METODO DE MUESTREO.

Mujeres que acuden a la consulta externa de la clínica de esterilidad con diagnóstico de esterilidad primaria o secundaria.

7.5.4. TAMAÑO DE MUESTRA.

Se estudiaron 6 pacientes con esterilidad inexplicable y 8 pacientes con fertilidad comprobada.

7.6 DEFINICION DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICION.

Se estudiaron pacientes con esterilidad por lo menos de un año de evolución, se les realizó estudio por factores, los cuales se encontraron normales y se formó un grupo de pacientes control con esterilidad secundaria con único factor alterado el tubo-peritoneal, por antecedente de salpingoclasia y que requerían reversión del método. A éste último grupo se le denominó con fertilidad comprobada, se determinaron las

siguientes variables:

EDAD: Numérica.

TIPO DE ESTERILIDAD: Nominal.

VALORES HORMONALES SERICOS PRELAPAROSCOPIA: Numérica.

SEGUIMIENTO FOLICULAR: Numérica.

DIA DE LAPAROSCOPIA: Numérica.

ESTIGMA: Nominal.

HALLAZGOS: Nominal.

HORMONAS EN LIQUIDO PERITONEAL: Numérica.

HORMONAS SERICAS TRANSLAPAROSCOPIA: Numérica.

PROGESTERONA EN FASE LUTEA: Numérica.

SEGUIMIENTO FOLICULAR POSTLAPAROSCOPIA: Numérica.

7.7 RECOLECCION Y ANALISIS DE DATOS.

Se realizaron determinaciones hormonales séricas de estradiol, progesterona y LH a partir del 10º día del ciclo menstrual y cada segundo día hasta el día 16º del ciclo, es decir los días 10, 12, 14, 16 del ciclo; para las determinaciones de LH se utilizó técnica de inmunoensayo con equipo IMX de los laboratorios Abbott y para las determinaciones de estradiol y progesterona se utilizó la técnica de ELISA en un equipo S-300 de los laboratorios Lakeside. En los mismos días de las determinaciones hormonales se realizó seguimiento folicular por ultrasonografía utilizando transductor endovaginal con un equipo de alta resolución de 5 Mhz Sonoline SL-2 de Siemens. Una vez determinado el pico de LH se programó el día de la laparoscopia o laparotomía en tres diferentes intervalos: el intervalo 1 del 0-1 días después del pico de LH, intervalo 2 del 2-3 días después del pico de LH y el intervalo 3 del 4-6 días después del pico de LH, se utilizó un equipo de laparoscopia marca Karl Storz. Durante la laparoscopia se utilizó doble punción y se observó cuidadosamente ambos ovarios, en busca del estigma ovulatorio, se obtuvo muestra

del líquido peritoneal por aspiración, la cual se envió inmediatamente al laboratorio, junto con muestra de sangre para determinaciones de estradiol y progesterona, las muestras se congelaron y se determinaron los valores hormonales con el mismo método de ELISA con equipo S-300 de Lakeside. A todas se les determinó progesterona sérica después de la laparoscopia, en un día 21 a 23 del ciclo menstrual. En caso de no observar estigma ovulatorio, se continúa el seguimiento ultrasonográfico, hasta el día 23 del ciclo menstrual.

Para el análisis de datos se utilizó la X², la t de student y la prueba de Fisher. La primera para variables cualitativas y las otras para variables cuantitativas.

7.8 ETICA.

En la actualidad no existe un protocolo establecido para el estudio de la pareja con esterilidad inexplicable en busca del folículo luteinizado no roto en nuestro hospital. En caso de que la frecuencia encontrado en nuestro estudio, sea relevante, podremos aplicar rutinariamente éste protocolo y así poder brindar una opción más de tratamiento y la posibilidad de lograr un embarazo.

8.- RESULTADOS.

Se estudiaron un total de 16 ciclos en ambos grupos, 6 ciclos de 6 pacientes con esterilidad inexplicable (Grupo 1) y 10 ciclos de 8 pacientes con esterilidad secundaria (Grupo 2), con fertilidad comprobada y que requerían reversión del método de salpingoclasia. Las edades de las pacientes fluctuaban entre 24 y 38 años, con un promedio de 31.2 años. No hubo significancia estadística en la edad entre los dos grupos, con una $p=0.32$.

De las 6 pacientes estudiadas del grupo 1, todas tuvieron resultados de factores estudiados normales, sólo 1 paciente presentaba ciclos ovulatorios inducidos con gonaotropina menopáusica humana (Pergonal) más gonaotropina coriónica humana (Gonadotropil C). Todas las pacientes del grupo 2, tenían como único factor alterado el tubo-peritoneal, todas con antecedentes de salpingoclasia y embarazos a término.

A todas las pacientes se les realizaron determinaciones hormonales séricas seriadas de LH, E2 y P. De éstas el E2 no tuvo diferencia estadística en sus valores (Gráfica 1). En el grupo 2, hubo un aumento progresivo de la P que inicia el día 14 del ciclo y que es mayor que el grupo 1 con significancia estadística, con una $p=-0.05$ (Gráfica 2). El pico de LH del grupo 2, en el día 12 fué significativamente mayor que en grupo 1 del mismo día, con una $p=-0.05$; el resto de los valores de los diferentes días, en ambos grupos fué similar (Gráfica 3). El crecimiento folicular por ultrasonido fué mayor para el grupo 1, pero sin significancia estadística (Gráfica 4).

La laparoscopia se realizó en un promedio el día 17.1 del ciclo. Se observó el estigma ovulatorio en 3 pacientes del

grupo 1 y en 7 pacientes del grupo 2, no se observó estigma ovulatorio en 2 pacientes del grupo 1 y en 4 pacientes del grupo 2, no hubo significancia estadística en ambos grupos (Fig.4). Se encontró con más frecuencia el estigma ovulatorio en el intervalo 2, o sea a los tres días del pico de LH. El líquido peritoneal recolectado tuvo niveles de E2 más altos que en las muestras séricas, con un promedio en el grupo 1 de 116.6pg/ml en suero y 240.6pg/ml en líquido peritoneal y en grupo 2 de 125.1pg/ml en suero y de 263.2pg/ml en el líquido peritoneal, no hubo diferencia estadística en ambos grupos con $p=0.87$ (Gráfica 5). La P en líquido peritoneal fué significativamente más alta que en suero en ambos grupos (Gráfica 6) sin significancia estadística entre los dos grupos.

En los 6 ciclos que no se observó estigma ovulatorio, dos fueron anovulatorios en una misma paciente del grupo 2; en otra paciente del grupo 1 se realizó la laparoscopia el mismo día del pico máximo de LH, en ésta paciente posteriormente se corroboró por ultrasonido el colapso folicular con presencia de líquido libre en fondo de saco y endometrio secretor. En los 2 ciclos restantes, se confirmó la presencia de LUF, 1 del grupo 1 en la cual se reportó en los hallazgos de la laparoscopia endometriosis leve, el otro diagnóstico de LUF del grupo 1, además se confirmó ovulación en el ovario contralateral, ésta paciente clínicamente presentaba rectorragia menstrual y durante la laparoscopia no se encontraron datos de endometriosis pélvica. El otro diagnóstico de LUF, se presentó en una paciente del grupo control. En éstas tres pacientes se continuó el seguimiento folicular por ultrasonido y no hubo disminución del diámetro hasta el día 23 del ciclo, así mismo la P en la segunda fase del ciclo, todas fueron sugestivas de formación de cuerpo lúteo.

9.- DISCUSION.

En el presente estudio, se encontró un total de 3 LUF, de los cuales dos fueron en dos pacientes con esterilidad inexplicable (33%), porcentaje comparable con la publicación de Yasuyuki Mío", que reporta una incidencia por paciente de 35%, así mismo se relaciona con endometriosis leve en una de las pacientes, que además utilizó HMG y HCG durante el ciclo estudiado y la otra paciente presentaba clínicamente rectorragia menstrual; sin embargo en la laparoscopia no se encontraron datos de endometriosis pélvica. Encontramos valores de LH estadísticamente significativo entre ambos grupos, en donde los valores en el grupo 1 fueron menores que en el grupo 2, en el día 12º del ciclo, esto nos hace pensar que pudiera existir alguna alteración en la pulsación de LH en pacientes con LUF y esto ocasiona falla en la rotura folicular y no así falla en la luteinización de las células de la granulosa. Así mismo hubo diferencia estadística entre ambos grupos en los valores de P del día 14º del ciclo, siendo en el grupo 1 mayor (3.03ng/ml), que en grupo 2 (1.07ng/ml) iniciando un aumento más rápido en el grupo 1 que en el control, quizá esto se explique por la luteinización temprana del folículo.

Se encontró en el grupo control de pacientes con fertilidad comprobada un ciclo con LUF (10%), también de acuerdo con la literatura mundial "11". A pesar que en el grupo en donde no se observó estigma con mayor frecuencia fué el grupo 2 de control y debido a que 2 de los ciclos de una paciente fueron anovulatorios y otro ciclo se realizó la laparoscopia durante el pico de LH, por lo que se observó el folículo a punto de romper, lo cual se corroboró posteriormente por USG con colapso folicular y presencia de líquido en fondo de saco. Esto nos hace tener una asociación más estrecha entre la presencia de estigma con ovulación y la ausencia de estigma con el LUF apoyado por USG y

por valores hormonales en líquido peritoneal, los cuales aumentaron con presencia de estigma.

Scheenjes " encuentra el estigma ovulatorio al 1.5 días después de la ovulación, determinada por USG, nuestros hallazgos fueron que al 3-4 días después del pico de LH es más frecuente encontrar estigma. La laparoscopia en éstos pacientes se debe realizar un día 17 del ciclo ó 3-4 días después del pico de LH con toma de muestra del líquido peritoneal.

10.- CONCLUSIONES.

Dentro del estudio de la paciente con esterilidad inexplicable, se tiene que realizar determinaciones hormonales seriadas con atención en los niveles en el pico de LH y programar laparoscopia diagnóstica 3-4 días después del pico máximo de LH o en un día 17 del ciclo, en busca del estigma ovulatorio.

Se corrobora la asociación de esterilidad inexplicable con endometriosis y ésta con el LUF. Sin embargo no encontramos relación entre la presencia de LUF como causa de esterilidad, ya que en una de las pacientes del grupo 1, presentó LUF asociado a ovulación; ésto nos representaría un LUF en cada grupo con incidencia de 16% en el grupo 1 y de 10% en el grupo 2.

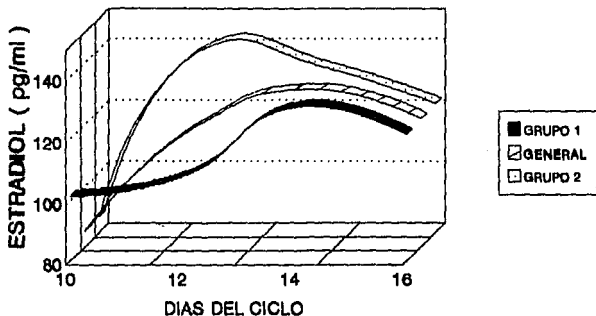
El presente, fué un estudio preliminar, es necesario incluir una población mucho mayor para valorar la significancia estadística.

En base a que con el uso de inhibidores de prostaglandinas se presentan con mayor frecuencia el LUF "podría haber una asociación entre la endometriosis leve a moderada con un desequilibrio en los niveles de prostaglandinas F2 alfa y E2. Sin embargo se ha comprobado que los inhibidores de las síntesis de las prostaglandinas también altera el pico de LH "" en animales de experimentación. En vista de lo anterior, pensamos que se deberían realizar estudios enfocados a la relación del uso de inhibidores de las síntesis de prostaglandinas en un ciclo menstrual, su efecto con el pico de LH y el LUF. Si se corrobora ésta asociación podrían utilizarse los inhibidores de las síntesis de prostaglandinas como contraceptivo en pacientes que no puedan utilizar esteroides.

Por último, nunca se ha propuesto la utilización de prostaglandinas F2 alfa a la mitad del ciclo conjuntamente con HCG para reforzar el pico de LH en pacientes con LUF.

11.- ANEXOS (CUADROS Y GRAFICAS).

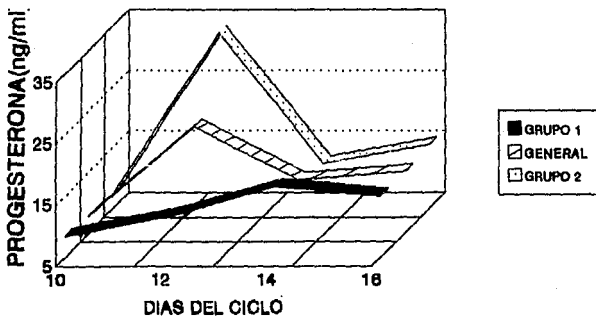
SS FOLICULO LUTEINIZADO NO ROTO EN ESTERILIDAD INEXPLICABLE Y FERTILES



GRAFICA 1

H.C.S.A.E.

EL FOLICULO LUTEINIZADO NO ROTO EN ESTERILIDAD INEXPLICABLE Y FERTILES

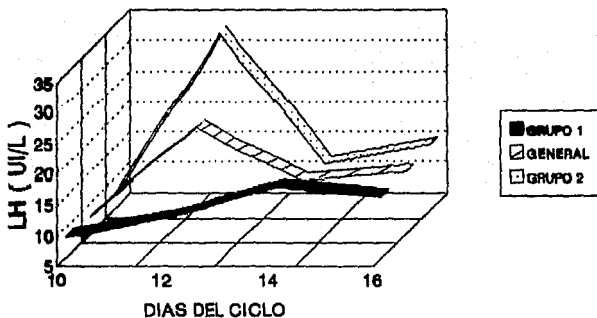


GRAFICA 2

H.C.S.A.E.

EL FOLICULO LUTEINIZADO NO ROTO

EN ESTERILIDAD INEXPLICABLE Y FERTILES

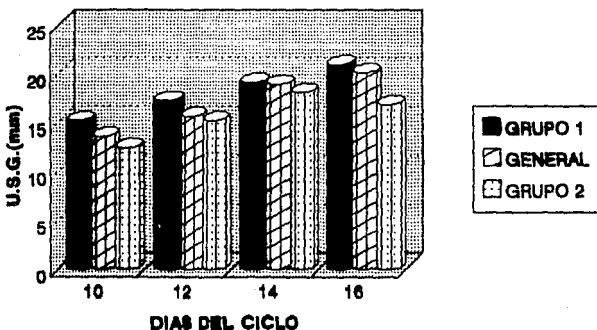


GRAFICA 3

H.C.S.A.E.

EL FOLICULO LUTEINIZADO NO ROTO

EN ESTERILIDAD INEXPLICABLE Y FERTILES

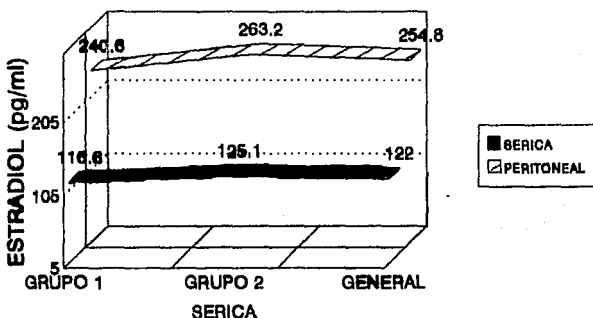


GRAFICA 4

H.C.S.A.E.

EL FOLICULO LUTEINIZADO NO ROTO

EN ESTERILIDAD INEXPLICABLE Y FERTILES

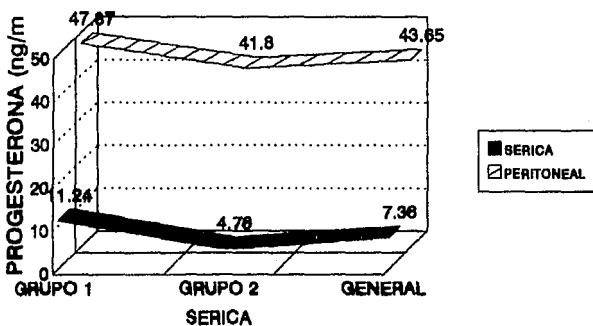


GRAFICA 5

H.C.S.A.E.

EL FOLICULO LUTEINIZADO NO ROTO

EN ESTERILIDAD INEXPLICABLE Y FERTILES



GRAFICA 6

H.C.S.A.E.

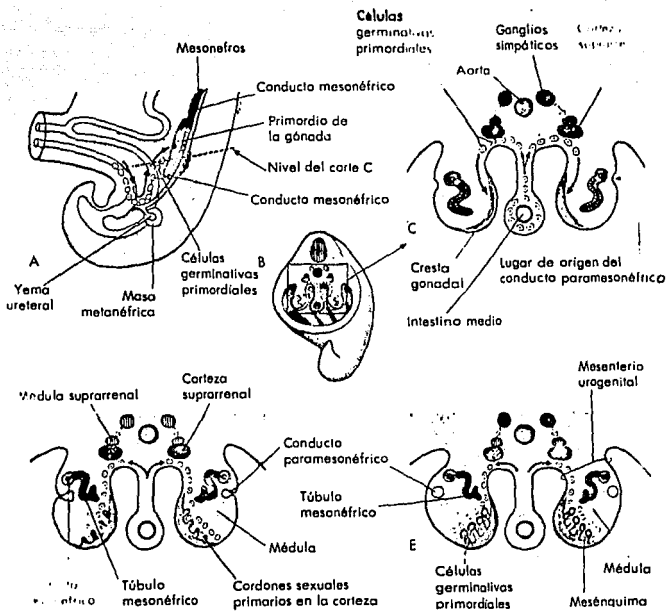


Figura 1

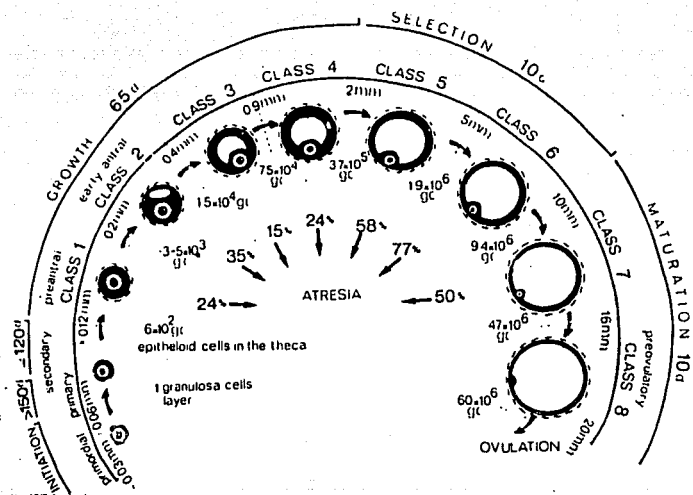
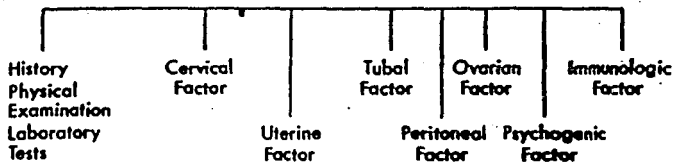


Figura 2

BASIC FERTILITY SURVEY

Female



Male

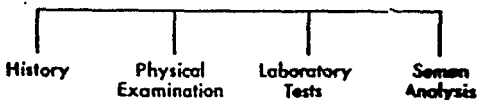
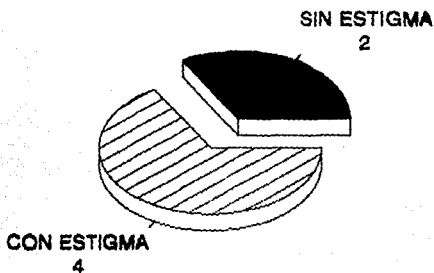


Figure 3

EL FOLICULO LUTEINIZADO NO ROTO

EN ESTERILIDAD INEXPLICABLE Y FERTILES



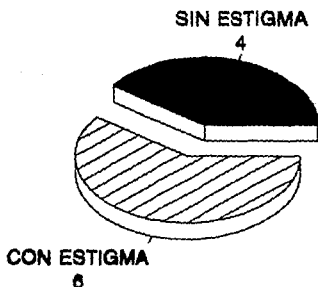
GRUPO 1

H.C.S.A.E.

FIGURA 4

EL FOLICULO LUTEINIZADO NO ROTO

EN ESTERILIDAD INEXPLICABLE Y FERTILES



GRUPO 2

H.C.S.A.E.

FIGURA 5

12.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.-

- 1.- Moore Keith L. Desarrollo de genitales. Embriología clínica. 288-94. 1989.
- 2.- Adashi Eli Y. Actualización en endocrinología de la reproducción. Clin Obstet Ginecol. 537-47. 1990.
- 3.- Asch Ricardo, Acosta Anibal. Avances en reproducción humana. 20-315. 1991.
- 4.- Yen Samuel S.C., Jaffe robert B. Reproductive endocrinology. 181-237. 1991.
- 5.- Blumenfeld Zeev, Yoffe Nehemya, Bronshtein Moshe. Transvaginal sonography in infertility and assisted reproduction. Obstet Gynecol Survey. Vol. 46. 36-49. 1990.
- 6.- Platt Lawrence D. Introducción a la ultrasonografía tranvaginal. Ultrasonido en ginecología y obstetricia. Temas Act Ginecol Obstet. Vol. 4. 677. 1991.
- 7.- O'Shea Robert. Comparasion of transabdominal and transvaginal pelvic ultrasonography for ovarian follicle assesment in in vitro fertilization. Ginecol Obstet Invest. Vol. 26. 52-55. 1988.
- 8.- Check Jerome H. Ipsilateral versus contralateral ovary selection of dominant follicle in succeeding cicle. Obstet Ginecol. Vol. 77. 247. 1991.
- 9.- Hackelöer B:J: Correlation of ultrasonic and endocrinologic assesment of human follicular development. Am J Obstet Ginecol. Vol. 135. 122. 1979.
- 10.- DeCherney A.H.Romero R., Polan M.L. Ultrasound in reproductive endocrinology. Fertil Steril. Vol. 37. 323. 1982.
- 11.-Yasunoi Yoshimura M. D. and Wallach Edward E. Studies of mechanisms of mamalian ovulation. Fertil Steril. 47(1) 22-31. Jan. 1987.
- 12.- Moghissi Kamran S. M.D. and Wallach Edward E. M.D. Unexplained infertility. Fertil Steril. 39(1) 5-21. Jan. 1983.
- 13.- Jewlewicz Raphael. Management of infertility resultive from anovulation. Am J Obstet Gynecol. 15, 122(B) 909-918. Aug. 1975.

- 14.- Marik Jaroslav M.D. and Hulka Jaroslav M.D. Luteinized unruptured follicle syndrome: A subtle cause of infertility. *Fertil Steril.* 29(3) 270-274. March 1978.
- 15.- Kononckx P.R. M.D. Delayed onset of luteinization as a cause of infertility. *Fertil Steril.* 29(3) 266-269. March 1978.
- 16.- Kerin John M.D. Incidence of the luteinized unruptured follicle phenomenon in cycling women. *Fertil Steril.* 40(5) 620-626. November 1983.
- 17.- Vanrell Juan, Balasch J. Ovulation stigma in fertile women. *Fertil Steril.* 37(5) 712-713. May. 1982.
- 18.- Killick Stephen and Elstein Max M.D. Pharmacologic production of luteinized unruptured follicles by prostaglandin synthetase inhibitors. *Fertil Steril.* 47(5) 773-777. May 1987.
- 19.- Hamilton Marck M.D., Fleming Richard. Luteal cysts and unexplained infertility: biochemical and ultrasonic evaluation. *Fertil Steril* 54(1) 32-37. July 1990.
- 20.- Coulam C.B., Hill Im: Ultrasonic evidence for luteinization of unruptured preovulatory follicle. *Fertil Steril* 37(2) 524-28. 1982.
- 21.- Brosens I.A., Koninckx. A study of plasma progesterone, oestradiol-17 β , prolactin and LH levels and of the luteal phase appearance of the ovaries in patient with endometriosis and infertility. *Br J Obstet Gynecol.* 85, 246-250, april 1978.
- 22.- Schenken Robert, Asch Ricardo M.D. Etiology of infertility in monkeys with endometriosis: Luteinized unruptured follicles, luteal phase defects, pelvis adhesions and spontaneous abortions. *Fertil Steril.* 41(1) 122-30 Jan. 1984.
- 23.- Hamilton Carl, Wetzels L. Follicle growth curves and hormonal patterns in patients with the luteinized unruptured follicle syndrome. *Fertil Steril.* 43(4) 541-47 abril 1985.
- 24.- Liukkonen Sirkka, Korskimies A. Diagnosis of luteinized unruptured follicle (LUF) syndrome by ultrasonid. *Fertil Steril* 41(1) 26-30. Jan 1984.

- 25.- Portuondo J., The corpus luteum in infertile patients found during laparoscopy. *Fertil Steril* 36(1) 37-40. Jul 1981.
- 26.- Kononckx P.R., De Moor and Brosens I.A. Diagnosis of the luteinized unruptured follicles syndrome by steroid hormone assays on peritoneal fluid. *Br J Obstet Gynaecol.* 87(11) 929-34. Nov 1980.
- 27.- Lesorgen P., Chung H. Peritoneal fluid and serum steroids in infertility patients. *Fertil Steril.* 42(2) 237-42. Aug. 1984.
- 28.- Donnez J., Langerock S. Peritoneal fluid volume, 17 beta estradiol and progesterone concentrations in women with endometriosis and/or luteinized unruptured follicle syndrome. *Gynecol Obstet Invest.* 16:210-20. 1983.
- 29.- Dhont Marc M.D. Serreryn R. Ovulation stigma and concentration of progesterone and estradiol in peritoneal fluid: relation with fertility and endometriosis. *Fertil Steril.* 41(6) 872-77 Jun. 1984.
- 30.- Janssen-Caspers H., Krutwagen R. Diagnosis of luteinized unruptured follicle by ultrasonid and steroid hormone assays in peritoneal fluid: a comparative study. *Fertil Steril.* 46(5) 823-27. Nov. 1986.
- 31.- Scheenjes E., Velde E. Inspection of the ovaries and steroids in serum and peritoneal fluid at various time intervals after ovulation in fertile women: implications for the luteinized unruptured follicle syndrome. *Fertl Steril* 54(1) 38-41. Jul 1990.
- 32.- Mio Yasuyuki, Toda T. Luteinized ruptured follicle in the early stages of endometriosis as a cause of unexplained infertility. *Am J Obstet Gynaecol.* 167(1) 271-73. Jul 1992.
- 33.- Orczyk G.J.H., Behrman H.R. Ovulation blockade by aspirin or indomethacin-in vivo evidence for a role of prostaglandin in gonadotropin secretion. *Prostaglandins* vol 1: 3, 1987.