

**UTILIDAD DEL SOPORTE EN FASE LUTEA CON OVULOS DE
PROGESTERONA EN INSEMINACION ARTIFICIAL INTRAUTERINA
HOMOLOGA.**

PROFAMILIA-IN SER. 1996-1997

POR

Dra. Adriana Arango Martínez
Dr. Jaime Betancourt Marín
Residentes de Ginecología y Obstetricia

ASESORES: DR. JHON FIDEL CANO

DR. JORGE GARCIA O.

MD. Gineco-Obstetras

RESUMEN

Se determinó la utilidad de la administración de los óvulos de progesterona vaginal, como soporte de fase lútea en las pacientes sometidas a inseminación artificial homóloga intrauterina; se cuantificaron los valores de progesterona sérica, efectos colaterales y número de gestaciones en dos grupos, de los cuales uno recibió óvulos de progesterona 100 mg cada 12 horas y el otro no.

Se estudiaron 65 parejas distribuidas en 74 ciclos durante 6 meses (junio - diciembre de 1996), a las cuales se les realizó estimulación ovárica controlada, seguimiento folicular por Ecografía Transvaginal, inseminación artificial homóloga y soporte de fase lútea, en Profamilia e In Ser (Clínica del Prado) Medellín.

Se encontró que los dos grupos con óvulos (45) y sin óvulos (29) eran similares en cuanto edad, número de ciclos, número de folículos, indicación de la inseminación, tipo de infertilidad y dosis utilizada.

Se presentaron más gestaciones en aquellas pacientes que utilizaron óvulos de progesterona, 11.1% por ciclo, versus 3.4 % por ciclo en aquellas que no utilizaron soporte de fase lútea ($p= 0.57$).

Se halló un aumento significativo de la progesterona sérica el día 21 y 23 del ciclo, luego de administrar óvulos de progesterona intravaginales (200 mg/día por 15 días), en promedio de 44.3 ng/dl +/- 23.9 para el día 21 y 46.4 ng/dl +/- 27.6 para el día 23. Mientras que en aquellas pacientes que no utilizaron óvulos el valor el día 21 del ciclo fue de 27.5 ng/dl +/- 12.5 y el día 23 del ciclo fue de 20.68 ng/dl +/- 10.7.

Se encontró una diferencia significativa en los valores de progesterona del día 21 ($p= 0.0008$) y del día 23 ($p= 0.000007$), entre las pacientes que recibieron o no óvulos de progesterona.

Al realizar el delta de progesterona sérica entre el día 21 y 23 en las pacientes que recibieron los óvulos de progesterona, se presentó una tendencia al

aumento en los niveles; mientras en las pacientes que no tuvieron soporte de fase con los óvulos, el valor de la progesterona permaneció constante o la tendencia fue a disminuir ($p= 0.008$).

El efecto colateral mas frecuente en las pacientes que utilizaron los óvulos de progesterona, fue el disconfort vulvar en 9 pacientes (20%), siguiéndole en su orden hidrorrea (4.4%). No se presentaron alteraciones en los valores séricos de la progesterona en relación a la absorción.

Los anteriores hallazgos permiten sugerir la conveniencia del soporte de fase lútea en pacientes sometidas a inseminación artificial homóloga intrauterina, debido a que se observó un aumento en los niveles de progesterona sérico, con pocos efectos colaterales y mejores tasas de gestación luego de la administración de óvulos de progesterona intravaginales.

SUMMARY

It was determined the utility of the use of vaginal progesterone ovules, to support the luteal phase in patients submit to intrauterine homolog artificially insemination and to wantificate the levels of seric progesterone, secondary effects and the number of pregnancies in two groups, one of the received progesterone ovules 100 mgr q 12 h and the other not.

Seventy four cycles were studied during six months (June-December 1996) this patients were treated with follicular follow up with transvaginal echography, homologal artificial insemination and the support of the luteal phase in Profamilia and in In-Ser (Clinica del Prado - Medellin).

It was found that the two groups [with ovules (45) and without ovules (29)] were similar according to the age, number of cycles, number of follicles, the indication, tipe of infertility and the quantity.

There were more pregnancies in the patients that recived progesterone ovules, 11.1% for cycle vs 3.4% for cycle in the others that did not recived ovules.
 $P=0.57$

It was found a significant increase in the seric progesterone in the day 21 and 23 of the cycle after the use of intravaginal progesterone ovules (200 mgs/day during 15 days) in average of 44.3 ng/dl and 46.4 ng/dl \pm 27.6 respectively. While in the patients that didnt we progesterone ovules the value of the day 21 of the cycle was 27.5 ng/dl \pm 12.5 and in the day 23 of the cycle was 20.68 ng/dl \pm 10.7. There is an stadistically significant difference in the values of progesterone of the day 21 ($p<0.05$) and of the day 23 ($p<0.05$) between the patients that recived or not progesterone ovules.

The colateral efects more common in the patients that recived progesterone ovules was vulvar disconfort in 9 patients (26%), follow up of hydorrhea (4.4%).

Upon carrying out the delta of the seric progesterone between the day 21 and 23 in the patients that recived progesterone ovules, there was a tendency to the increase in the progesterone, while as in the patients that didnt received progesterone ovules, the levels of seric progesterone remain constant or to decrease (p=0.008).

The anterior findings permint to sugest the convinience of the support of the luteal phase in pacients with intrauterine himological artificial fertilitation because an increase in the seric level, of progesterone, with low colateral effects, and with better rates of pregnancies after the use of the intravaginal progesterone ovules.

INTRODUCCION

Según la OMS epidemiológicamente la infertilidad se define como dos años de exposición al riesgo de embarazo sin concebir. Sin embargo la definición clínica de infertilidad es la incapacidad de concebir después de un año de tener relaciones sexuales regulares sin protección. (1)

La infertilidad afecta a hombres y mujeres en edad reproductiva en todo el mundo, y causa un sufrimiento personal, alterando la vida familiar. Aunque los datos de la prevalencia no son muy precisos, ya que varían de una región a otra, aproximadamente un 10% de las parejas sufren algún problema de infertilidad durante su vida reproductiva. Esto, extrapolado a la población mundial, significa que de 50 a 80 millones de personas pueden ser estériles. (2)

La etiología de la infertilidad es importante para determinar la terapéutica, pero con frecuencia es difícil y engorroso evaluar la causa de infertilidad en una pareja determinada, así como también, atribuir ésta a un factor único exclusivamente. Entre las causas están la infertilidad masculina, femenina, inmunológica y la de origen desconocido. (3). Para su abordaje terapéutico disponemos de varios métodos de variable aceptación en el mundo debido a sus costos, disponibilidad y accesibilidad.

La inseminación artificial ha desempeñado un papel importante en el tratamiento de las parejas infértiles. Su utilización en diversas causas, gana cada día mas aceptación y, especialmente en los últimos años, ha resurgido como buena alternativa.

La inseminación artificial se define como el depósito de forma no natural de espermatozoides en el tracto reproductivo de la mujer, con el fin de conseguir una gestación. Se divide en dos grandes grupos: 1) Cuando el semen procede del cónyuge (IAC), denominada **homóloga**, y 2) cuando el semen es de donante (IAD) o **heteróloga**.

En nuestro medio la inseminación artificial homóloga intrauterina (IAHO-IU) es el método mas utilizado debido a:

1. La tasa de éxito es del 11% aproximadamente por cada ciclo,
2. El costo es alrededor de 60.000\$ por ciclo,

3. Técnicamente es sencillo, y
4. Tiene buena aceptación por la pareja (deserción menor del 40%).

Para lograr una adecuada inseminación artificial, se necesita un desarrollo folicular múltiple (DFM) para lo cual se usan inductores de la ovulación; hacer un seguimiento folicular mediante la Ecografía Transvaginal y/o métodos bioquímicos; realizar una preparación del semen adecuada y una inoculación del semen intrauterino, además del teórico beneficio del soporte de fase lútea.(4)(5)

Existen varios protocolos de sostenimiento de fase lútea en el mundo, en los cuales se utiliza principalmente Gonadotrofina Coriónica Humana y progesterona. (6)(7).

En relación al soporte de fase lútea existen estudios con resultados muy variables en la literatura mundial, y la mayor experiencia se ha obtenido de técnicas de inseminación artificial como la fertilización in vitro. (8)(9)(10)(11)(12)(13)(14)

En la literatura mundial se ha procurado aceptar el límite inferior de progesterona sérica de 20 ng/ml en el período preimplantatorio, el cual permite el establecimiento de un endometrio adecuado para recibir un óvulo fecundado. Pero esta cifra no ha sido sustentada suficientemente por los autores en diferentes estudios. (15)

En el presente estudio se describe la evolución de la fase lútea mediante la cuantificación de los niveles séricos de progesterona, en ciclos con óvulos y sin óvulos de progesterona; además de los efectos adversos encontrados al utilizar la medicación. Igualmente se reporta la tasa de gestación por ciclo.

MARCO TEÓRICO

La inseminación artificial es la técnica de reproducción asistida mas antigua. Hunter la aplico en el siglo XVIII en Londres, en un caso de hipospadia, donde el semen del esposo fue recogido en una jeringa y depositado en la vagina de la esposa, consiguiendo la gestación (1).

Luego en 1838, Girault en Francia, realizó inseminaciones conyugales en 10 mujeres, logrando 8 gestaciones. La inseminación artificial recibió poca atención hasta el año de 1930, cuando se demostró que la esterilidad de origen masculino era la responsable en un gran porcentaje de parejas.

Ha pasado ya más de un decenio desde el nacimiento de Loise Brown en el Reino Unido, como resultado de la primera fertilización in vitro realizada con éxito. Desde entonces se ha perfeccionado mucho las técnicas en todas las clases de inseminación.

La infertilidad afecta a los hombres y las mujeres de edad reproductiva, y causa un profundo sufrimiento personal y alteración de la vida familiar. Las prevalencia de estos problemas no son muy precisas, pero se estima en 8 a

10% aproximadamente, extrapolándolo a la población mundial significaría que de 50 a 80 millones de personas pueden ser estériles.

Epidemiológicamente, esterilidad se definió en la OMS como "dos años de exposición al riesgo de embarazo sin concebir", pero clínicamente es la incapacidad de concebir después de un año de tener relaciones sexuales regulares sin protección.

Existen varios factores que pueden contribuir a la esterilidad de una pareja. Después de una intensa investigación, y en ambos integrantes, a menudo es difícil atribuir la esterilidad a un solo factor y, por ende, identificar claramente una "causa" de esterilidad (2)

La inseminación artificial (IA) se define como el depósito de forma no natural de espermatozoides en el tracto reproductivo de la mujer, con el fin de conseguir una gestación cuando no es posible el acto sexual o no es probable que de él resulte una gestación. Existen dos tipos : inseminación artificial con semen del cónyuge (IAC) y con semen de donante (IAD). También llamadas homólogas o heterólogas respectivamente; pero éstos son términos incorrectos, ya que todas las inseminaciones son homologas al efectuarse dentro de la misma especie (1).

Estimulación ovárica

Lunenfel y Col., fueron los primeros en utilizar las gonadotrofinas humanas extraídas de la orina de mujeres menopáusicas (hMG), aunque su uso fue restringido en aquellos casos diagnosticados de anovulación. Desde entonces las gonadotrofinas han permanecido en los protocolos de trabajo de las parejas infértiles, y mas que todo basados en la utilidad que se le ha dado en la fecundación in vitro (FIV), donde dicen que los resultados son dependientes del número de embriones que se transfieren al útero y señalan claramente la conveniencia del uso de la estimulación del desarrollo folicular múltiple (DFM).

Simultáneamente a la aparición de estos conceptos, surgió la idea de que el DFM podría ser de utilidad para solucionar muchas causas de esterilidad, y poco a poco ha sido empleado en diversas situaciones clínicas, hasta convertirse en una practica habitual para los especialistas en Medicina Reproductiva.

Según la literatura, los resultados en ciclos no estimulados de IAC, proporcionan unos porcentajes de embarazo por ciclo de aproximadamente el 4.6%. Realizando el mismo cálculo en aquellos ciclos estimulados con Citrato de Clomifeno (CC), arrojan una media gestacional por ciclo del 11.8%. Cuando se utilizó la hMG (Gonadotrofina Menopáusica humana), los porcentajes de embarazo por ciclo ascendieron al 17.7%. Según esto se evidencia que los resultados de la IAC se multiplican por 2 cuando se usa CC, y por 3 cuando se emplean gonadotrofinas.

Según varios análisis se ha observado que tanto en la esterilidad masculina como en la de origen desconocido, el DFM es efectivo.

El DFM corregiría pequeñas alteraciones ovulatorias totalmente indetectables con los métodos actuales de seguimiento de la foliculogénesis y ovulación en la especie humana. Pero el DFM podría mejorar los resultados de la IAC por el hecho de aumentar el número de ovocitos expuestos en la trompa. También se ha creído que los cambios endocrinos, producidos por las sustancias inductoras del DFM, facilitarían el ascenso de los espermatozoides a través del tracto genital.

Desarrollo folicular múltiple (DFM).

Datos recientes corroboran que en IAC el uso de hMG proporciona mejores tasas de fecundidad por ciclo que el Citrato de Clomifeno (CC). Karlstrom y Col (5), demostraron una tasa de embarazo en el primer ciclo de inseminación del 19% con hMG y del 4% con CC. Tarlatzis y Col, señalan también un aumento significativo de los embarazos en los ciclos de IAC tratados con hMG (26.3%), en comparación con el C.C. (3.7%).

Pero no todos los investigadores coinciden con estos resultados; Check y col, analizaron 165 ciclos tratados con CC y 179 con hMG. Las tasas de embarazo por ciclo y acumuladas por mujer fueron respectivamente 18.2% y 81.1% con el CC, y 13.3% y 72.7% con la hMG, no encontrando los autores diferencias entre ambos grupos. Aún no se define nada en la literatura, pero hay que tener en cuenta que el uso de gonadotrofinas lleva implícito el desarrollo de mayor número de folículos (4), con el peligro de que ocurran complicaciones como la gestación múltiple o la hiperestimulación ovárica. También hay que recordar que el CC tiene algunos inconvenientes, al menos en teoría: a) Podría tener efectos negativos sobre el endometrio, dificultando la implantación como resultado de su actividad antiestrogénica; b) Mayor incidencia de aumento espontáneo de la producción de LH, que ocasiona cancelación de ciclos; y c) El número de ovocitos producidos es bajo (2). No hay que olvidar tampoco que el CC es más barato y fácil de administrar. Esto estaría especialmente indicado en mujeres con anovulación y unos ovarios poliquísticos asociados. En estas mujeres, el peligro de un DFM incontrolado con las consecuentes complicaciones, es mayor, y por ello, debe intentarse solucionar el problema de la manera más sencilla (16).

Algunos de los efectos secundarios del CC incluyen rubor (10%), náuseas, vómito y dolor en los senos (2%), alteraciones visuales leves (1.6%), dermatitis o urticaria (0.6%) y alopecia reversible (0.4%). Son raros los casos graves del síndrome de hiperestímulo ovárico con la terapia a base de CC y hCG (2).

Complicaciones del estímulo ovárico.

La complicación más grave del estímulo ovárico es la formación de quistes ováricos múltiples, tanto foliculares como luteínicos. Esto debido a la producción excesiva de esteroides, e hipertrofia ovárica en casos leves; distensión abdominal, náusea, diarrea y vómito en los casos más graves y, a veces, ascitis, hidrotorax, desequilibrio de electrolitos, hemoconcentración, hipovolemia, oliguria y fenómenos tromboembólicos. La incidencia del

síndrome de hiperestímulo grave notificada en una serie de estudios de 1979 a 1982 varió entre un 0,2% y un 1,8% (2).

Monitorización de los ciclos estimulados.

Desde la sencilla inducción de la ovulación y coito programado, hasta las más sofisticadas técnicas de FIV, todas se caracterizan por la necesidad de controlar la respuesta del ovario a las medicaciones empleadas para conseguir un crecimiento multifolicular.

Antes se utilizaron métodos biofísicos, como la evaluación del moco cervical, con resultados poco satisfactorios. En la actualidad este control se basa en el análisis ecográfico del número de folículos y el desarrollo de los mismos, así como en determinaciones bioquímicas del estradiol sérico, mediante cualquiera de las técnicas de laboratorio disponibles, y el análisis de los niveles sanguíneos o urinarios de LH, el cual ha perdido valor.

Hoy en día en nuestro medio la monitorización del desarrollo folicular en reproducción asistida se limita en la práctica a las ecografías y determinaciones séricas de estradiol, practicadas con frecuencia diaria a partir de que el crecimiento folicular comienza a ser considerable.

El Estradiol (E2), es un estrógeno producido por las células de la granulosa que se concentra en cantidades suficientes en el suero periférico. Se asume que es un reflejo del desarrollo folicular y por ello se han establecido criterios para considerar un conjunto de folículos como maduros a partir de una producción estrogénica determinada y, a partir de ahí, planificar cuando debe producirse la ovulación para diversos propósitos. Varios grupos de investigación han correlacionado los valores de estradiol séricos y foliculares con la calidad del ovocito e incluso con la consecución del embarazo.

Las complicaciones de la inducción de la ovulación, hiperestimulación ovárica y embarazo múltiple, son más fácilmente predecibles por Ecografía que por las mediciones séricas de estradiol. Por ello, la Ecografía vaginal constituye el método de monitorización de elección, aunque deben proseguir los esfuerzos para encontrar marcadores bioquímicos válidos de la madurez folicular. Quizás no el E2, pero sí la inhibina, activina, folistatina u otros péptidos intraováricos, sean el método de elección en un futuro no muy lejano.

Técnicas de inseminación artificial.

El desarrollo de las diferentes técnicas de inseminación responde, en primer lugar, a un intento de aproximar la fecundación por inseminación a la fecundación fisiológica, siendo por tanto el objetivo en este sentido, depositar aquellos espermatozoides de mejor calidad, lo más cerca posible de la porción ampular de la trompa.

En segundo lugar, se trata de mejorar los resultados en términos de gestación clínica e intrauterina. Así, la mejor técnica será aquella que combine el procedimiento más fisiológico con el mayor número de gestaciones.

En tercer lugar, con el objeto de ofrecer la técnica fisiológica más adecuada a cada una de las indicaciones para inseminación artificial (IA), pueden ser aplicadas diferentes técnicas de inseminación según se trate de una IA de donante (IAD) (cuyo objetivo es sustituir un semen infértil por uno fértil); o de IA conyugal (AC), en la que el objetivo puede ser: mejorar la calidad de los espermatozoides y acercarlos al lugar de fecundación (sémenes patológicos), eliminar anticuerpos anti-espermatozoide presentes en el plasma seminal (infertilidad inmunológica), eliminar la barrera que supone un moco cervical hostil o un canal cervical impracticable (infertilidad de causa cervical), o simplemente poder depositar espermatozoides en el tracto genital femenino en casos de eyaculado inexistente o inadecuado (impotencia, aneyaculación, eyaculación retrograda).

Es importante tener en cuenta que todas las técnicas, excepto la intracervical, pueden ser realizadas tanto para IAC, como para IAD.

Inseminación Intrauterina (IUI):

Es la introducción del semen fresco luego de pasar por técnicas de lavado (eliminan plasma seminal) a la cavidad uterina, con una cánula transcervical. Se usa principalmente en casos de infertilidad masculina (astenozoospermia) cervical o de origen desconocido. La introducción del semen se debe hacer en forma de bolo, en un período de escasos segundos; sin embargo, se han descrito casos donde se introduce en un tiempo mas prolongado por infusión continua. El volumen a depositar en cavidad es de 0.4 a 1 ml. Generalmente se hacen una o dos inseminaciones luego de la aplicación de hCG.

Esta técnica es de las más usadas, con unas tasas de gestación por ciclo entre 7 y 10% para IAC, y entre un 10 y 54% para IAD (17). Los ciclos de inseminación se repiten en meses sucesivos hasta conseguir la gestación, o hasta un número de ciclos que oscila en la mayoría de grupos, entre cuatro (4) y seis (6).

Existen otras opciones como técnicas de reproducción asistida, como: Inseminación intratubárica (GIFT), inseminación intraperitoneal (DIPI), inseminación intrafolicular (DIFI), inseminación intracervical e inyección intracitoplasmática (ICSI).

Inseminación artificial conyugal (IAC)

La IAC, que consiste en la colocación de semen de la pareja en el aparato reproductor femenino, se ha visto a lo largo de la historia que ha ido mejorando sus tasas de éxito y esto, en parte, ha sido por los avances tecnológicos y el mejor conocimiento de la fisiología.

Cada vez que se habla de IAC, se esta incluyendo las técnicas de capacitación del semen, que permitirá concentrar de una forma atraumática la mayor cantidad de espermatozoides móviles y morfológicamente normales, realizando una inseminación intrauterina (IU); de esta manera se coloca este semen capacitado lo más cerca del oviducto, reduciendo la distancia que los

espermatozoides deben recorrer hasta el ovocito. Es también importante el desarrollo de la foliculogénesis de forma múltiple (DFM), con el objetivo de obtener un número mayor de ovocitos potencialmente fecundables y, por último, un control de la foliculogénesis que nos permita una correcta sincronización entre la ovulación y la inseminación. Por esto, actualmente se considera la IAC como primera opción terapéutica en aquellas parejas que consultan por esterilidad, y que presenten:

- Integridad anatómica de las trompas de Falopio.
- Concentración de espermatozoides móviles post-capacitación > de 3×10^6 "a la 6" espermatozoides.
- No tener como antecedente terapéutico 6 ciclos de IAC previos.
- Se debe tener en cuenta la edad y el tiempo de esterilidad, que guardan una relación inversamente proporcional a los resultados obtenidos con esta técnica.(9)

Las indicaciones para su realización se dividen en grupos:

1. Esterilidad Masculina: Incapacidad para depositar el semen en vagina.

Oligoastenoteratozoospermia

2. Esterilidad Femenina: Cervical

Uterina

Endometriosis

Disfunciones ovulatorias

3. Esterilidad Inmunológica

4. Esterilidad de origen desconocido

Esterilidad de origen masculino.

Hipospadias, eyaculación retrógrada o impotencia de origen neurológico, son indicaciones claras para la IAC. Las disfunciones sexuales, dentro de las cuales se cuentan la eyaculación precoz, el vaginismo, e impotencia de origen psicológico, también son motivo de infertilidad.

La alteración de algún parámetro seminal es la causa más común de indicación de IAC. Los criterios de normalidad espermática aceptados son los establecidos por la Organización Mundial de la Salud (concentración > 20×10^6

"a la 6" espermatozoides/ml, motilidad progresiva > 50% y formas normales > 30%). Los casos con disminución en el número de espermatozoides (oligozoospermia), reducción en el número de espermatozoides móviles (astenozoospermia), disminución del número de formas normales (teratozoospermia), o una combinación de estos tres, son considerados como una esterilidad de origen masculino y la IAC juega un papel muy importante para su tratamiento. Los éxitos obtenidos con la IAC, son directamente proporcionales a la calidad del semen y el número de espermatozoides móviles inseminados.

Es aceptado que por debajo de 20×10^6 "a la 6" espermatozoides en el eyaculado, las posibilidades de conseguir gestación bajarán significativamente. Algunos centros trabajan con un mínimo de 3 millones de espermatozoides móviles post-capacitación y a partir de este umbral, consideran la indicación de Fecundación In-Vitro (FIV); actualmente con la ayuda de la microinyección intracitoplasmática (ICSI). (10)

Esterilidad Femenina

Una de las causas más comunes de infertilidad femenina es la disfunción ovárica, cuyo tratamiento se realiza con estimulación ovárica que va a producir una ovulación o incluso, una ovulación múltiple. El asociar IAC a la inducción de la ovulación en mujeres con o sin disfunción ovárica, se traduce en un mayor porcentaje de éxitos frente a sólo a la ovárica acompañada de coito programado (6).

Es conocido que las mujeres con endometriosis tienen unas tasas de fecundidad por ciclo menores a la población en general. Uno de los mecanismos por los cuales la endometriosis produce esterilidad es la alteración de la anatomía pélvica. Sin embargo, otros mecanismos asociados han sido propuestos; entre ellos encontramos la foliculogénesis alterada, disfunción ovulatoria, hiperprolactinemia, defecto de la fase lutea, transporte ovocitario acelerado, fagocitosis espermática, toxicidad embrionaria e implantación defectuosa.

A pesar de todas estas alteraciones, el mecanismo por el cual se produce esterilidad en pacientes con permeabilidad tubárica es aún incierto, e inclusive, según muchos autores, inexplicada. La IAC ha sido utilizada en endometriosis con estructuras anexiales normales, obteniendo buenas tasas de gestación cuando se utiliza el desarrollo folicular múltiple (DFM) con gonadotrofinas. Sin embargo, mientras no estén establecidas las causas de esterilidad en los estadios iniciales de la endometriosis, cualquier tratamiento continuará siendo empírico.

Cuando el factor predominante en la infertilidad de una pareja es de origen inmunológico, se debe buscar los anticuerpos anti-esperma, que se podrían localizar ya sea en el hombre como en la mujer a nivel local, o también anticuerpos circulantes. Los anticuerpos pueden ser secretados a todos los niveles del tracto reproductor femenino, desde la vagina, pasando por el cérvix, útero, oviducto y líquido folicular. En la mayoría de las ocasiones es el factor tal

vez más complejo de analizar, y en nuestro medio no se puede puntualizar con seguridad si se tiene o no en una pareja infértil.

A nivel del cérvix los anticuerpos son del tipo IgA e IgG, estos pueden interferir en la infertilidad por la inhibición de la migración de los espermatozoides a través del canal. En estos casos es clara la indicación de la IAC-IU.

Los anticuerpos se pueden encontrar también a nivel del plasma seminal y, en estos casos, la IAC se indicaría, ya que las técnicas de preparación del semen eliminan el plasma seminal. La presencia de anticuerpos a nivel del líquido folicular y sobre la superficie del ovocito, hace que la esterilidad inmunológica de origen femenino responda menos al tratamiento con IAC-IU.

El diagnóstico de la infertilidad inexplicada es de exclusión luego de todos los estudios pertinentes para descartar las otras causas de infertilidad.

Fase lútea.

Fisiopatología:

Jones, en 1949, reporta como causa de infertilidad y abortos recurrentes la secreción alterada de progesterona ovárica o, posiblemente, por un defecto uterino intrínseco. Este investigador fue el primero en utilizar los óvulos vaginales con progesterona.

En la literatura se diagnostican defectos de la fase lútea en el 3-20% de las pacientes infértiles, y en el 25-60% de las pacientes con abortos recurrentes. Además, se informa su presencia en el 20-50% en mujeres tratadas con Citrato de Clomifeno. Sin embargo, la verdadera incidencia de defectos de fase lútea es difícil de evaluar debido a la variación de los criterios diagnósticos, la relativa falta de precisión de la estimación de la fecha del endometrio, la ausencia de una comprensión clara de la variación normal de la histología y la función del endometrio en las mujeres fértiles. Con la excepción de los abortos recurrentes, los defectos de la fase lútea no se asocian con ningún síntoma característico.

Se han descrito diversos tipos de deficiencia de fase lútea: 1) El endometrio fuera de fase cronológica, con una fase lútea de duración normal; 2) El desarrollo disincrónico de las glándulas y del estroma endometrial; 3) El endometrio en fase, con una fase lútea breve (< 10 días). Se supone que el retraso del desarrollo cronológico del endometrio y la asincronía glanduloestromática, alteran la fertilidad porque debilitan la implantación. En mujeres con fases lúteas breves (evaluadas por temperatura corporal basal), parece haber mayor incidencia de abortos subclínicos.

La fisiopatología de las deficiencias de fase lútea abarca, al parecer, diversos mecanismos: 1) Desarrollo folicular anormal que lleva a la falta de ovulación (sindr. del folículo luteinizado intacto); 2) Luteinización inadecuada y posterior

secreción deficiente de progesterona; 3) Hipocolesterolemia que causa disminución de la secreción de la progesterona como resultado de menor aporte de los precursores esteroideos; 4) Anormalidades uterinas que alteren la función endometrial, incluyendo los miomas submucosos que pueden comprometer la circulación endometrial, la endometritis y los defectos de los receptores de las hormonas esteroideas (7).

La manipulación farmacológica de la función ovárica (inducción de la ovulación con GnRH, las gonadotrofinas menopáusicas y el CC), se asocia con deficiencia de fase lútea. El Citrato de Clomifeno esta asociado a esta alteración en un 25-50%. Se postula que esta maduración endometrial anormal es un factor principal que causa la relación baja entre la concepción y la ovulación, además de la mayor tasa de abortos asociada a esta medicación. La secreción óptima de FSH y/o la oleada inadecuada de LH en las mujeres tratadas con Clomifeno puede dar un cuerpo lúteo con deficiencia secretora. En teoría, un efecto antiestrogénico de esta medicación sobre el endometrio podría contribuir a una maduración del endometrio alterada. Sin embargo, los niveles de receptores endometriales de las hormonas esteroideas no siempre están alterados con este tratamiento en mujeres tratadas con este medicamento, y puede reflejar más bien un estado de anovulación.

Se han hallado niveles séricos bajos de progesterona y estrógenos durante la fase lútea en algunos estudios, mientras que otros opinan lo contrario. Los análisis de los receptores endometriales de las hormonas esteroideas en las mujeres con defectos de la fase lútea han dado resultados inconstantes.

En relación con las biopsias secuenciales con defectos de la fase lútea, existen que demuestran disminución en el número de receptores nucleares en la fase proliferativa, un hallazgo sugestivo de la disminución de la estimulación estrogénica del endometrio; pero otros estudios reportan aumento en el número de receptores de progesterona en pacientes con defecto de la fase lútea, hallazgo compatible con menor nivel de progesterona durante la fase lútea. Otros autores no han encontrado alteraciones en los receptores endometriales en pacientes con defecto de la fase lútea. Es probable que estos resultados variados reflejen la heterogeneidad de las poblaciones de pacientes estudiadas y los diferentes criterios diagnósticos (7).

La biopsia endometrial como diagnóstico, para algunos autores, implica que este fuera de fase o una duración anormal de la fase lútea en dos ciclos consecutivos. Esta biopsia, realizada 2 o 3 días antes de la menstruación, puede indicar que el desarrollo del endometrio este retrasado en más de dos días.

El éxito de un embarazo está en la fertilización, implantación y postimplantación. Los problemas en las dos primeras dan infertilidad, y problemas en el tercer tópico pueden presentar aborto recurrente. La eficacia de la fertilización in vivo e in vitro es de \pm 85%; mientras que la fecundidad es solamente del 20 al 25% para mujeres menores de 30 años. Por esto parece ser que la implantación es el limitante mayor en el proceso reproductivo. La

implantación requiere una preparación compleja del endometrio, que comienza en la fase proliferativa y se extiende hasta la fase lútea.

La hipótesis de que el soporte de la fase lútea con Progesterona (P) exógena o hCG mejora las tasas de embarazo, se estableció por la evidencia de un estudio control en la cual a la pareja infértil se le realizaban una inseminación con donante, y fueron aleatorizadas para recibir hCG o un placebo en la fase lútea. Estudios posteriores en los que se usaron hCG o P, dan resultados contradictorios acerca del soporte de la fase lútea. Por esto se realizó un meta-análisis de todos los estudios relevantes al tema, para determinar que el soporte mejora las probabilidades de embarazo (8).

El soporte hormonal en la fase lútea ha sido usado de rutina en fertilización in vitro (FIV) en algunos centros. Esto está basado en observaciones realizadas en ciclos de FIV, en los cuales los niveles mayores de progesterona fueron significativamente correlacionados con embarazo. Sin embargo, en la literatura, estudios aleatorizados de soporte de la fase lútea en FIV y con otros tratamientos de infertilidad, han dado resultados muy variables (11). En el meta-análisis realizado por Soliman y col. (8), encontraron 8 estudios con tasas de embarazo significativamente mayores en los grupos tratados con progesterona, ya fuera por vía intramuscular (IM) u oral en varias dosis. (14)

La experiencia que se tiene acerca del soporte de fase lútea está basada predominantemente en estudios de FIV, donde la aspiración del ovocito implica una destrucción de células de la teca y granulosa, que en algún momento servirán como soporte de la fase lútea. En la inseminación artificial conyugal estas células permanecerán intactas. El comportamiento de los esteroides, como la progesterona, durante la fertilización in vitro son superiores cuando los ciclos son producto de la estimulación ovárica, a diferencia de los que no reciben estimulación, los cuales tendrán niveles séricos por debajo de lo esperado (3)(12).

Dentro de las posibles maneras de tratamiento de fase lútea alterada, la cual no probablemente no existe, está la administración de hCG y progesterona en cualquiera de sus formas de presentación. En vista de no existir un soporte científico de este manejo, se ha preconizado el uso empírico de estas drogas, más como un apoyo psicológico para la paciente y el médico, durante la segunda fase del ciclo.

La hCG estimulará los cuerpos lúteos directamente y es un buen método de tratamiento. La dosis que generalmente se usa es de 2.500 UI cada 72 horas. Debe comenzarse su administración al menos 3 o 4 días después de la dosis ovulatoria de hCG, debido a que su uso en un tiempo anterior no ha mostrado beneficios. También se usa la progesterona, la cual se puede administrar por vía oral, intramuscular o vaginal. En nuestro medio se encuentra disponible como óvulos vaginales. (11)(12)

Hay que tener claro que estos dos tratamientos deben administrarse siempre que se utilicen GnRHa. De no ser así, y si se mantiene una fase lútea >11 días, tampoco sería necesaria ninguna terapia adyuvante, pero la mayoría de las

veces se da. Si la paciente ha desarrollado < 6 folículos, indistintamente se pueden administrar hCG ó progesterona. Si se desarrollan > 6 folículos, entonces recurrimos a la progesterona (3).

Se han ideado múltiples tratamientos para los defectos de fase lútea para abordar la supuesta causa del trastorno. Sin embargo, no se han realizado estudios controlados doble ciego y al azar, de suficiente poder estadístico a partir de los cuales se puedan sacar conclusiones referidas a la eficacia de los diferentes protocolos de manejo. Como dijimos anteriormente, el uso de progesterona IM o en supositorios, es el tratamiento mas frecuentemente utilizado, iniciada en el pico de ovulación y continuada hasta la novena o décima semana sin efectos colaterales en el embrión (7). Varios estudios refieren un beneficio con el uso de progesterona, pero el bajo número de pacientes estudiadas y los diversos criterios diagnósticos dificultan una evaluación crítica de estos beneficios.

En relación con los valores séricos de progesterona, se considera que 3-4 ng/ml o más, es indicativo de ovulación. Los valores durante la fase lútea media, es decir, entre la ovulación y el comienzo de la siguiente menstruación, para descartar una fase lútea inadecuada, se encuentran en discusión. Para algunos autores debe ser mayor o igual a 10 ng/ml, otros autores opinan que deben ser de 12-15 ng/ml. Valores más bajos pueden indicar producción hormonal insuficiente. Pero en aquellas pacientes con picos de progesterona normales, el intervalo entre la ovulación y menstruación generalmente es corto (<10 días) (7)(15).

Para algunos autores, luego de la inseminación artificial se administra de forma rutinaria durante la fase lútea un soporte progestacional, aunque no existen evidencias concluyentes que den soporte a esta conducta; aunque otros autores opinen lo contrario.(13)(14)

Complicaciones

La IAC es una técnica de reproducción asistida que no está exenta de posibles riesgos, aunque todos ellos generalmente son controlables. Es muy baja la incidencia de *infecciones* ascendentes, por lo que el uso de antibioticoterapia profiláctica no parece justificado.

Pueden aparecer *reacciones anafilácticas* si no se separa debidamente el plasma seminal. Los antibióticos, o una mala preparación seminal cuando se utilizan gradientes de Percoll, pueden llevar también a cuadros caracterizados, en la mayoría de los casos, por fuertes *contracciones uterinas*.

Como cualquier técnica de reproducción asistida, la gestación puede no llegar a término y finalizar en *aborto* (18%), o *embarazo ectópico* (2%), siendo esta incidencia no mayor que otras metodologías.

El *embarazo múltiple* es una complicación relativamente frecuente (16%) y difícil predecir. Hay mayor riesgo si se administra la hCG con mas de 6 folículos mayores de 15 mm. En algunos centros hacen reducciones embrionarias

cuando hay 4 o más. Cuando hay un desarrollo folicular múltiple (DFM) exagerado, no se debería administrar la hCG.

Aspectos Psicosociales:

El descubrimiento de esterilidad puede provocar una compleja crisis psicosocial a uno de los integrantes de la pareja estéril o a ambos, y puede tardar varios años en resolverse. La crisis entraña interacción de las condiciones físicas que predisponen a la esterilidad, las intervenciones médicas para corregirla, las suposiciones de la sociedad respecto de la paternidad, las reacciones de los demás y las características psicológicas del individuo.

El descubrimiento de esterilidad, junto con las expectativas profundamente arraigadas de la pareja y las de otros respecto de la concepción y la cría de los hijos, abre el camino para una compleja serie de reacciones. Varios especialistas del campo han llegado a un consenso respecto de los sentimientos de las personas estériles. Menning ha propuesto una progresión gradual que consta de la siguiente serie de reacciones conexas: incredulidad y sorpresa, negación, ira, aislamiento, culpabilidad, expresión de dolor y resolución (2).

Las parejas estériles pueden afrontar su situación con un sentimiento de impotencia y frustración porque la ven como un obstáculo para cumplir la función social que se espera de ellas. La mujer se considera a menudo responsable, cualquiera que sea la verdadera causa del problema. En muchas sociedades, la procreación es todavía la razón de ser de la mujer y establece la identidad del hombre.

Las fuentes de tensión directamente relacionada con el bienestar físico de las parejas estériles incluyen los procedimientos médicos que permiten diagnosticar y tratar la causa de la esterilidad. Ofrecen la esperanza de poder descubrirla y tratarla con éxito, sin embargo, irónicamente, contribuyen también a la crisis de la esterilidad por la tensión que pueden crear. Las intervenciones médicas raras veces producen resultados inmediatos; la naturaleza gradual del proceso a menudo aumenta la ansiedad de la pareja respecto de su esterilidad y cada mes transcurrido y cada tratamiento fallido pueden parecer como otra oportunidad de concepción perdida.

Gran parte de la literatura actual apoya la necesidad de educar, orientar y aconsejar a las parejas con el fin de reducir la tensión que entrañan los nuevos tratamientos de la esterilidad y acentúa la relación entre la tensión y las reacciones fisiológicas. Los orientadores deben ayudar a la pareja a explorar sus posibilidades de tener familia y a hacer una distinción entre el deseo de tener un bebé y el de ser padre de familia (2).

Asuntos sociales, éticos y jurídicos.

En realidad, el tratamiento de la esterilidad no debe separarse de la necesidad de atención de salud preventiva, en lo que respecta a causas de esterilidad relacionadas con infección, que comprende desde control de la esterilidad hasta anticoncepción y desde investigaciones hasta orientación sobre dicho trastorno.

Los asuntos sociales, jurídicos y éticos que rodean la concepción con ayuda médica exigen: a) El respeto a la dignidad del ser humano; b) La seguridad del material genético humano; c) La inviolabilidad de la persona; d) La inalienabilidad de la persona, y e) La calidad necesaria de los servicios (2)(18).

METODOLOGIA

TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio de tipo experimental longitudinal, con las parejas que asistieron al programa de reproducción asistida, en Profamilia e In Ser (Clínica del Prado) Medellín; quienes buscaban solución al problema de infertilidad en los días comprendidos entre Junio y Diciembre de 1996.

Las parejas fueron sometidas a estudios de infertilidad según los criterios clínicos y de laboratorio, para ser incluidas en el protocolo de inseminación artificial homóloga (IAHO) y soporte de fase lutea.

Se definió como caso de estudio la pareja que cumpliera los siguientes requisitos: haber cumplido todas las exigencias para IAHO definidas por el servicio de reproducción humana de Profamilia e In Ser, así:

- Consentimiento informado, el cual fue explicado verbalmente por los investigadores y autorizado escrita por la pareja en un formato diseñado previamente en Profamilia. (anexo 1 y 2).
- La pareja pudo retirarse libremente del estudio.
- Permeabilidad tubárica comprobada por laparoscopia y/o histerosalpingografía.
- Factor masculino presente con astenooligozoospermia pero con un número total de espermatozoides postcapacitación mayor de 1 millón.

Se excluyeron parejas con infertilidad mayor de 10 años, las que tenían un número total de espermatozoides postcapacitación menor de 1 millón y aquellas con más de 6 ciclos de inseminación artificial homóloga, los cuales se beneficiaron de otras técnicas de reproducción asistida.

UNIVERSO

Se incluyó, como universo, a todas las pacientes que asistieron al servicio de reproducción humana de Profamilia y la Clínica del Prado (Inser) Medellín desde Junio a Diciembre 1996 y que cumplieran los criterios de inclusión.

El universo lo conformaron 65 parejas evaluadas en 74 ciclos, con edades entre los 20 y 45 años; una infertilidad menor de 10 años, que cumplieron las

condiciones para IAHO y las cuales participaron voluntariamente en la investigación, pudiéndose retirar en el momento que lo desearan.

TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS

La pareja que se le realizó la IAHO (cónyuge) cumplió con la siguiente secuencia de procedimientos:

- Una historia clínica y examen físico completo realizado en los consultorios de la institución por el ginecólogo o residente del servicio.
- Espermograma analizado según los parámetros de la OMS. (2)
- Laparoscopia y o histerosalpingografía determinando permeabilidad tubárica.
- Se les realizó máximo 6 ciclos para cada paciente. (Teniendo en cuenta que un ciclo va desde el primer día de una menstruación hasta el primer día de la siguiente menstruación), que incluyó valoración ecográfica y uso de inductores de la ovulación (Citrato de Clomifeno, Gonadotrofina Menopáusica humana y Gonadotrofina Coriónica humana).
- El número de inseminaciones fue de dos por cada ciclo, y se realizó una diariamente con el semen del compañero previa capacitación, estas se efectuaron a partir del día siguiente a la ovulación, determinado por ecografía transvaginal.
- La paciente fue colocada en posición de litotomía, donde se pudo observar el canal vaginal a través de un espejo y, posteriormente, el semen se depositó intrauterino, previa capacitación por el biólogo de la institución. Se utilizó la cánula de Endorette número 6 y un volumen aproximado de 0.5 cc. Al terminar el procedimiento la paciente se dejó en decúbito supino 10 minutos.
- Se procedió a explicarle nuevamente el uso de los óvulos de progesterona intravaginales, así la paciente se colocó 1 cada 12 horas (200 mgr/día), si se encontraba en los ciclos pares (2,4,6). Si estaba en los ciclos impares (1,3,5) no se administró óvulos de progesterona.
- Los investigadores controlaron telefónicamente y por escrito el uso de estos óvulos con sus posibles efectos colaterales.
- La progesterona sérica fue medida cuantitativamente por Radioinmunoanálisis (RIA) el día 21 y 23 del ciclo menstrual para todas las pacientes, independiente del ciclo que estuvieran en el laboratorio de Prolab (Profamilia - Clínica del Prado).
- Si 17 días después de la primera inseminación no existió menstruación se hizo medición cuantitativa de la subunidad Beta de la Gonadotrofina Coriónica humana (BHCG) en sangre, y se consideró positiva valores

mayores de 3 UL/ml y se realizó Ecografía transvaginal para comprobar la gestación intrauterina 15 días más tarde, ingresando al control prenatal por alto riesgo obstétrico.

METODO DE ANALISIS

Previa revisión y crítica de los datos obtenidos, se realizó tabulación de estos, por medio de un computador, utilizando el programa EPINFO versión 6.0, a través de un ordenador compatible IBM marca MBI 386.

Los resultados se graficaron por medio de programas como el Corel Draw 4.0 y procesador de palabra tipo Microsof Word 6.0.

Se realizó análisis univariado así: las variables cuantitativas se describen mediante medidas de tendencia central y de dispersión. Las variables cualitativas se describieron mediante porcentajes y distribución de frecuencias, además se realizaron intervalos de confianza para el promedio y la proporción. En el análisis multivariado se realizaron cruces para las variables relevantes a los objetivos.

Las relaciones entre variables cualitativas se estudiaron mediante pruebas para diferencias de proporciones, como chi cuadrado, calculo de "p" e intervalo de confianza del 95%. Las relaciones entre variables cualitativas y cuantitativas se estudian mediante pruebas para diferencias de promedios, cálculo de T de students, P, e intervalo de confianza de 95% para la diferencia.

RESULTADOS

Se analizaron 65 parejas evaluadas en 74 ciclos sometidas a IAHO - soporte de fase lútea que cumplieron los requisitos mencionados anteriormente. Cabe anotar que no se retiró ninguna paciente de la investigación.

La edad promedio fue de 31.0 años +/-4.8 para las pacientes que utilizaron óvulos y de 31.5 años +/- 5.3 para quienes no recibieron el soporte lúteo, y se presentó una infertilidad menor de 5 años en el 83.1%.

En el 94.6 % de las parejas estudiadas se habían realizado de uno cuatro ciclos distribuidos en orden de frecuencia así:

1 ciclo (14 pacientes)

2 ciclos_(26 pacientes)

3 ciclos_(16 pacientes)

4 ciclos y más_(18 pacientes) (gráfica # 1).

La indicación más frecuente para realizar la inseminación artificial homóloga y el soporte de fase lútea fue el factor masculino, siguiéndole en su orden el factor ovulatorio y la endometriosis (gráfica # 2). Cuando existió más de una

indicación, predominó la masculina acompañada de la ovulatoria en un 63.5 % de los casos. (gráfica # 3). De los 65 parejas estudiadas el 86.5 % (64) tenían una infertilidad primaria.

Los grupos a saber que recibieron óvulos de progesterona y aquellos que no fueron similares en:

	Con Progesterona DS	Sin Progesterona DS
Edad	31.0 +/- 4.8	31.5 +/- 5.3
Número de ciclos	2.8 +/- 1.1	2.1 +/- 1.2
Número de folículos	3.5 +/- 1.3	3.2 +/- 1.0
Años de infertilidad	3.4 +/- 2.1	3.0 +/- 1.7

VER (tabla # 1).

Como inductor de la ovulación se utilizó el Citrato de Clomifeno (100 a 150 mg por ciclo) en el 58.1 % (43 parejas) y en el 41.9% (31 parejas), el Citrato de Clomifeno (100 mg por ciclo) más Gonadotrofina Menopáusica humana. (5 ampollas de 75 UI de FSH y 75 UI LH por ciclo).

Se obtuvieron en la estimulación ovárica controlada en promedio 3.39 folículos por ciclo, así el 78.4% de las mujeres tuvo de dos a cuatro folículos.

Los niveles de progesterona sérica fueron mayores en las pacientes que recibieron óvulos de progesterona vaginal; en el día 21 del ciclo el valor sérico fue en promedio de 44.3 ng / dl +/- 23.9, mientras 27.57ng/dl +/- 12.5 para aquellas que no recibieron óvulos; siendo esta diferencia estadísticamente significativa, con una $p=0.0008$.

En el día 23 del ciclo, el valor fue en promedio de 46.4 ng/dl +/- 27.6 para las que recibieron óvulos y de 20.6 ng/dl +/- 10.7 en las que no recibieron los óvulos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa valor $p= 0.000007$ (tabla # 2)

La variación de los valores de progesterona según el delta del día 21 y del día 23 para las pacientes que recibieron óvulos, mostró una tendencia ascendente, mientras el delta de las pacientes que no recibieron óvulos tuvo la tendencia de permanecer constante o la disminución. (gráfico # 4)

La existencia de amenorrea en el presente estudio la refirieron 10 pacientes, de las cuales 9 habían recibido los óvulos de progesterona. Al realizar medición de BHCG ésta fue positiva en 6 personas, de las cuales 5 recibieron los óvulos de progesterona, mientras que una se presentó sin soporte de fase lútea. Posteriormente se comprobó la presencia de gestación intrauterina por ecografía. Es de anotar que una paciente aborto 8 días después de detectar niveles de BHCG de 100 UL / ml y este diagnóstico también fue confirmado por ecografía.

Se encontró una tasa de gestación por ciclo del 11.1 % en las pacientes que recibieron soporte de fase lútea y del 3.4 % en aquellas que no utilizaron los óvulos. A pesar de existir mayor número de gestaciones con el uso de los óvulos, esta diferencia no fue significativa. $p= 0.57$ (tabla # 4)

El efecto colateral presentado con más frecuencia en las pacientes que recibieron óvulos fue disconfort vulvar, manifestado por la paciente como reacción local en perine y/o vulva, acompañado de prurito y eritema. El cual correspondió al 20% (9 pacientes) (gráfico # 5). Las pacientes que presentaron efectos colaterales tenían en promedio para el día 21 del ciclo 51.9 ng /dl +/- 24.0 (33.0 - 99.9), y para el día 23 fue de 38.8 ng/dl +/-24.6 de progesterona sérica (14.7 - 99.9 ng/dl) $p= 0.40$ y $p=0.42$ respectivamente. Estos efectos secundarios no alteraron la absorción de la droga.

No se presentaron complicaciones con el uso de inductores de la ovulación, la técnica de inseminación homóloga y el tratamiento de soporte de la fase lútea.

DISCUSION

Hace 50 años aproximadamente, se viene utilizando la inseminación artificial conyugal a nivel mundial, para algunas parejas con trastornos específicos de la fertilidad, con tasas de gestación por ciclo variables, incluso en estudios realizados en el mismo centro de trabajo que van desde un 3.5 % por ciclo hasta 30%, debido a las dificultades de tener una población homogénea, ausencia de grupos control y los múltiples factores que pueden, simultáneamente, ser causa de la infertilidad.

La utilización del soporte de fase lútea ha creado controversia, y la mayoría de estudios hacen relación a la fertilización in vitro, así para algunos grupos se aumenta la tasa de gestación (Silverberg,1994), mientras Schoolcraft (1991), sugiere que los niveles aumentados de progesterona ayudan a la postmadurez del ovocito y disminuye la fertilización. Otros autores no encontraron diferencias entre niveles altos o bajos de progesterona en modelos animales (Check 1994).

En el presente trabajo se analizaron 65 parejas en 74 ciclos distribuidos en dos grupos, a los cuales se les administró óvulos de progesterona (45 ciclos) y sin óvulos de progesterona (29 ciclos) luego de realizarse la inseminación artificial conyugal.

Los resultados de nuestro trabajo muestran que la edad promedio de las mujeres fue de 31.0 años +/-4.8 con óvulos, y 31.5 +/- 5.3 sin óvulos datos similares en otros estudios (12) donde el 85 % de la población fue menor de 35 años.

En el estudio de Remohi y col (3), la patología más frecuente por la cual se indicó la inseminación artificial fue la masculina; datos similares se encontraron en el presente estudio, donde el factor masculino correspondió al 85%, siguiéndole en su orden el factor ovulatorio. Sin embargo, el factor masculino se acompañó simultáneamente del ovulatorio en el 63.5% de los casos. Existe

además un 25% del universo estudiado donde los factores fueron múltiples y podrían explicar la dificultad para obtener mejores tasas de gestación.

La gran mayoría de las parejas analizadas (86.5%) tenían una infertilidad primaria, datos que difieren de Hamilton (12) donde encontraron que el 47.5% de las parejas presentaban infertilidad primaria.

Los grupos que utilizaron los óvulos de progesterona y aquellos que no, fueron similares en edad, número de ciclos, número de folículos y años de infertilidad en el presente trabajo. Hallazgos similares se reportaron en el estudio de Yasuyuki publicado en 1992, en fertilización in vitro, donde la edad promedio fue de 33.3 años, y los años de infertilidad en promedio fueron de 6.2, pero en este estudio se presentaron mayor número de gestaciones en aquellos que no aumentó el nivel de progesterona, mientras en nuestro trabajo, encontramos una tendencia a mayor número de gestaciones en quienes se realizó el soporte con óvulos de progesterona.

El uso de los óvulos de progesterona vaginales mostró un aumento significativo de los niveles séricos de progesterona en el día 21 del ciclo ($p= 0.0007$) y en el día 23 del ciclo ($p=$ de 0.000008), en relación con aquellas que no utilizaron los óvulos. En contraposición a los resultados mostrados por Buvat (14), los cuales utilizaron progesterona vía oral como soporte en fertilización in vitro, a dosis de 400 mg/día con pobres valores séricos, al parecer por la mala biodisponibilidad de la droga, y en el cual sugieren estudios con óvulos de aplicación vaginal.

Encontramos mayor número de gestaciones por ciclo en pacientes con soporte de fase lútea 11.3 %, versus 3.4 % en aquellas que no la utilizaron. $p =0.57$

Evidencias parecidas se reportan en el estudio de Hutchinson y col (11), quienes utilizaron el soporte progestacional para pacientes sometidas a transferencia embrionaria y se presentó un aumento de la progesterona sérica y el estriol con mayor porcentaje de gestación (19%) en quienes utilizaron el soporte, versus 13% en quienes no. En el estudio de Hamilton (12), utilizando soporte de fase lútea con óvulos de progesterona en ciclos inducidos con Pergonal (Gonadotrofina Menopáusica humana) y Primogonil (Gonadotrofina Coriónica Humana), se encontró mayor porcentaje de gestación con una diferencia estadísticamente significativa $p=$ de 0.001 en relación a mayores valores de progesterona. En el trabajo de Nahhas (13), los resultados fueron similares pero el soporte se realizó con hCG.

El efecto colateral al utilizar los óvulos fue el disconfort vulvar, estos efectos no se analizaron en los artículos revisados de la literatura, pero no alteró la absorción de la droga en relación a los cambios séricos, con un valor promedio en el día 21 del ciclo y en el día 23 del ciclo, en quienes presentaron dichos molestias para el presente estudio.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Los óvulos de progesterona intravaginales utilizados como soporte de fase lútea en pacientes a las que se les realizó inseminación artificial homóloga, se

relacionan de manera significativa con un nivel de progesterona sérica más alta en los días 21 y 23 del ciclo, medidos por Radioinmunoanálisis (RIA), al compararlos con los niveles de esos mismos días del ciclo en las pacientes que no recibieron soporte de fase lutea con óvulos de progesterona.

La utilización de soporte de fase lutea con óvulos de progesterona a dosis de 200 mg día durante 15 días, mostró en el presente estudio, mayor número de gestaciones 11.1 % por ciclo, frente a 3.4 % por ciclo, en quienes no recibieron los óvulos; aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

La administración vaginal de los óvulos de progesterona, se manifestó en el 20% de las pacientes con disconfort vulvar, como el efecto colateral más común. Pero no alteró la absorción de los óvulos corroborado por los niveles séricos.

Este trabajo sirve de base para determinar que el uso de óvulos de progesterona vaginal, como soporte de fase lútea, aumenta los niveles séricos de progesterona de manera significativa y existe una tendencia a mayor número de gestaciones. Pero recomendamos estudios posteriores donde se incluyan un mayor número de parejas, para determinar una asociación entre el uso de óvulos de progesterona y el mayor número de gestaciones.

BIBLIOGRAFIA:

- 1- Pérez L. Infertilidad y endocrinología reproductiva 1991 : 133-142.
- 2- OMS. Adelantos recientes en materia de concepción con ayuda medica. 1992: 1-32; 82-90.
- 3- Remohi J., Gutiérrez. A, Cano F. Cuadernos de medicina reproductiva. Historia e indicaciones de la inseminación artificial. 1995 : 1-13.
- 4- Ritchie WGM. Ultrasound in the evaluation of normal and induced ovulation. Fertil Steril 1985;43:167-181
- 5- Karlstrom P-O, Bergh T, Lundkvist O. A prospective reandomized trial of artificial insemination versus intercourse in cycles stimulated with human menopausal gonadotropin or clomiphene citrate. Fertil Steril 1993 ; 59 : 554-559.
- 6 - Chaffkin LM, Nulsen JC, Luciano AA, Metzger DA. A comparative analysis of the cycle fecundity rates associated with combined human menopausal gonadotropin (hMG) and intrauterine insemination (IUI) versus either hMG or IUI alone. Fertil Steril 1991;55:252-257.
- 7- Yen SC y Jaffe R. Endocrinología de la reproducción. 1993 : 333-381.

8- Soliman S, Days S, Collins J, Hughes EG. The role of luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of randomized trials. *Fertil Steril*, Vol 61,#6, June 1994: 1068-1076.

9- Mastronianni L Jr. Laberge JL, Rock J: Appraisal of the efficacy of artificial insemination with husbands sperm and evaluation of insemination technics. *Fertility and Sterility*. 1957; 8: 260-265.

10 - Griffith CS, Grimes DA. The validity of the postcoital test. *AM J Obstet Gynecol* 1990;162:616-621.

11- Hutchinson, Karen A. Luteal Rescue In Vitro fertilization-Embryo Transfer. *Fertil Steril*. Vol 53 #3, Marzo/90

12- Hamilton, Carl J.C.M. The value of luteal support with progesterona in gonadotropin - induced cycles. *Fertil Steril*. Vol 60 # 5 Nov/93.

13 - Nahhas, Blumenfeld Z, Luteal dysfunction in ovulation induction: The role of repetitive human chorionic gonadotropin supplementation during the luteal phase. *Fertil Steril* 1988; 50: 403-407.

14 - Buvat, Jacques Luteal support after luteinizing hormone - releasing hormone agonist for in vitro fertilization: superiority of human chorionic gonadotropin over roal progesterone. *Fertil Steril*. Vol 53 #3 Marzo de 1990

15- Jones GS, The luteal phase defect. *Fertil Steril* 27:351;1976

16- Corsan GH, Kemmann E. The role of superovularion with menotropins in ovulatory infertility: a review. *Fertil Steril* 1991;55:468-477.

17- Hurd WW, Randolph JF, Ansbacher R, Menge AC, Ohi DA, Brown AN. Comparison of intracervical, intrauterine, and intratubal techniques for donor insemination. *Fertil Steril*,1993;59:339-342.

18- The ehtics committee of the American Fertility Society. Artificial insemination- husband. Ethical considerations of the new reproductive techonologies. *Fertil Esteril* 1990;53:S2,41s.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- Silverberberg Km Martinm . Elevated serum progesterone levels on the day of human chorionic gonadotropin administration in in vitro fertilization cycles do not adversely affect embryo quality. *Fertil Steril* 1994; 61: 508-513

- Schoolcraft W. Sinton lower pregnancy rate with premature luteinization during pitutary supression with leuprolide acetate. *Fertil Steril* 1991 ; 55: 563-566

- Check Jh, Hourani pregnancy rates in donors versus recipients according to the serum progesterone level at the time of human chorionic gonadotropin in a shanned oocyte program. *Fertil Steril* 1994; 61: 262-264
- Tummon Is, Maclin VN, Tadwanska E, Binor Z, Dmowski WP. Occult ovulatory dysfunction in women with minimal endometriosis or unexplained infertility. *Fertil Steril* 1988;50:716-720.
- Dmowski WP, Radwanska E, Binor Z, Rana N. Mild endometriosis and ovulatory dysfunction: Effect of danazol treatment on success of ovulation induction. *Fertil Steril* 1986;46:784-789.
- Muse K, Eilson EA, Jawar MJ. Prolactin hyperstimulation in response to thyrotropin-releasing hormone in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1982;38:419-422.
- Croxato HB, Ortiz ME, Guiloff E, Ibara A, Salvatierra AM, Croxato HD, Spilman CH. Effecto of 15 (S)-15- methyl prostaglandin f2a on human oviductal motility and ovum transport. *Fertil Steril* 1978;30:408-414.
- Soldat G, Piffaetti-Yañez A, Campana A, Marchini M, Luerty M, balerna M. Effect of peritoneal fluid on esperm motility and velocity distriburio usin objective measurements. *Fertil Steril* 1989;52:113-119.
- Damewood MD, Hesla JS, Schalaff WD, Hubbard M, Gerahart JD, Rock JA. Effecto of serum fron patients with minimal to mild endometriosis on mouse embryo development in vitro. *Fertil Steril* 1990;54:917-920.
- Simon C, Gómez E, Mir A, De los Santos MJ, Pellicer A. Glucocorticoid treatment decreases sera embriotoxicity in endometriosis parients. *Fertil Steril* 1992;58:284-289.
- Nelson LM, Herschlag A, Kurl RS, Jall JL, Stillman RJ. Clomiphene citrate directly impairs endometrial receptivity in the mouse. *Fertil Steril* 1990;52:727-731
- Karen A. Hutchinson- Williams, Gad Lavy, Bruno Lunenfeld y col. Human chorionic gonadotropin, estradiol, and progesterone profiles in conception and nonconvection cycles in an in vitro fertilization program. *Fertility and Sterility*. Vol 52, No.3, September 1989.
- Edwards RG, Steptoe PC, Purdy JM. Establishing full term human pregnancies using cleaving embryos grown in vitro. *Br J Obstet Gynaecol* 1980;87:737-740.
- Patton PE, Burry KA, Thurmond A, Novy M, Wolf DP. Intrauterine insemination outperforms intracervical insemination in a randomized, contolled study woth frozen, donor semen. *Fertil Steril*, 1992;57:559-564.

- Campos-Liete E, Insull M, Kennedy SH, Ellis JD, Sargent Y, Barlow DH. A controlled assessment of direct intraperitoneal insemination. Fertil Steril, 1992;57:168-173.
- Jones GE, Aksel S, Wentz AC. Serum progesterone gonadotropin. Obstet Gynecol 1974 ;56:26
- P. Viscasillas y M. Brassesco. Inseminacion Artificial. Capitulo 28. Pág. 371-384
- Yasuyuki Mio Subtle rise in serum progesterone during the follicular phase as a predictor of the outcome of in vitro fertilization. Fertil Steril 1992; 58: 159-165

AGRADECIMIENTOS

Los autores de esta investigación agradecen de manera especial a las siguientes personas e instituciones:

- Laboratorios Centro Química Medellín.
- Servicio de Reproducción Humana de Profamilia Medellín
- Dr. Jorge García O.
- Dr. David Giraldo C.
- B. Marcos Gil.
- In Ser, Clínica del Prado Medellín.
- Dr. Fidel Cano.
- Dra. Luz María Agudelo. CES.
- Laboratorio Prolab, Medellín.
- Especialmente a las pacientes participantes de la investigación