

Reproducción Asistida

Folículo luteinizado no roto en inducción de ovulación para inseminación artificial

Luteinized un ruptured follicle in ovulation induction for artificial insemination

Peiró T, Garcá-Gimeno T, Monzó A, Diéguez L, Díez E, Romeu A.

Servicio de Ginecología (Reproducción Humana). Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

Resumen

Introducción. La ovulación es clave para el resultado de la inseminación artificial. Parece ser que existe una incidencia aumentada del fenómeno del folículo luteinizado no roto (LUF) en ciclos estimulados y, pudiendo guardar este fenómeno una relación con las características de la paciente y el protocolo de tratamiento, consideramos que su diagnóstico puede ser importante para evaluar el resultado de un ciclo de estimulación.

Diseño. Prospectivo, no randomizado, abierto y observacional.

Ambito. Servicio de Reproducción Humana. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

Objetivos. a) determinar mediante ecografía vaginal la incidencia de LUF en ciclos estimulados con gonadotrofinas para inseminación artificial; b) determinar la existencia de casos de LUF recidivante; c) analizar las posibles causas de LUF; d) determinar si la incidencia de LUF es variable en función de la causa de esterilidad y/o del tipo de gonadotrofinas utilizado para estimular el ovario; e) determinar si existen diferencias en los niveles circulantes de estradiol y progesterona entre aquellos ciclos en los que se produce el LUF y los ciclos en los que no se produce, es decir, aquellos en los que se produce una ovulación normal.

Material y métodos. 713 ciclos estimulados con FSH (altamente purificada o recombinante) en 358 pacientes estériles para inseminación intrauterina (IIU). Desencadenamiento de la ovulación con hCG en 419 ciclos y con acetato de Leuprolide (AL) en 294 ciclos. IIU 36 horas tras inducción de ovulación. Ecografía transvaginal al día siguiente a la inseminación. Determinaciones de estradiol en fase folicular y de estradiol y progesterona en fase periovulatoria y lútea.

Correspondencia: Dr. A. Romeu
Jefe del Servicio de Ginecología (Reproducción Humana).
Hospital Universitario La Fe.
Avda. Campanar, 21.
46009, Valencia.
Email: alberto.1228@redestb.es

Resultados. La incidencia de LUF fue de 9,54%, con un 4,4% de falsos positivos y 8 pacientes con LUF recidivante. El número de ampollas de FSH y el número de folículos ≥ 16 mm fueron significativamente superiores con FSH-HP. La tasa de gestación fue del 20,19% por ciclo con un 16,66% de aborto. Los ciclos de las pacientes diagnosticadas de endometriosis presentaron LUF de forma significativamente superior. El grupo de ciclos LUF presentó niveles de estradiol y progesterona menores, alcanzando en algunos puntos significación estadística.

Conclusiones. El LUF observado en ciclos estimulados podría estar en relación con un desencadenamiento intempestivo de la ovulación, pudiendo ser corregido alargando la estimulación para alcanzar mayor madurez folicular.

Palabras clave: Folículo luteinizado no roto. Inducción de ovulación. Inseminación artificial. FSH.

Summary

Introduction. Ovulation is a necessary event for the outcome of artificial insemination. Is possible the incidence of luteinized unruptured follicle(LUF) in stimulated cycles is increased and being possible that either some patient's characteristics or the stimulation treatment could play a role in determining LUF. We considered that its diagnosis could be interesting to evaluate the result of a stimulation cycle.

Design. Prospective, non randomised, open and observational.

Setting. Human Reproduction Unit La Fe University Hospital. Valencia. Spain

Objetives. To determine by transvaginal ultrasound scan the incidence of LUF in stimulated cycles with gonadotropins for artificial insemination. To determine the existence of recurring LUF. Analyse possible reasons for LUF. To determine if LUF incidence changes depend of sterility cause and/or type of gonadotropins used in ovulation stimulation. To determine if there are differences in estradiol and progesterone circulating levels between cycles LUF occurs and cycles not LUF.

Material and methods. 713 FSH (highly purified or recombinant) stimulated cycles in 358 infertile patients for IUI. Ovulation was triggered with hCG in 419 cycles and with Leuprolide Acetate in 294 cycles. Vaginal ultrasound scan twenty four hours after the insemination. Determinations of estradiol in follicular phase and estradiol and progesterone during luteal phase.

Results. LUF incidence was 9,54%, a 4,4% false positive and 8 patients with recurring LUF. The number of ampoules of FSH and number of follicles ≥ 16 mm was significantly higher with FSH-HP.

Pregnancy rate per cycle of 20.19% and 16.66% of miscarriages. Cycles of endometriosis diagnosed patients presented LUF significantly higher. Group LUF cycles had lower estradiol and progesterone levels reaching statistic signification in some items.

Conclusions. LUF observed in stimulated cycles may be related to an inopportune ovulation trigger and it could be avoided increasing the stimulation to reach greater follicular maturation.

Key Words: LUF syndrome. Ovulation induction. Artificial insemination. FSH.

INTRODUCCION

La ovulación –expulsión del ovocito–, que es el proceso clave del ciclo ovárico de los mamíferos, sólo puede ser confirmada, con los medios clínicos actuales, indirectamente: sólo podremos asegurar que se ha producido la ruptura folicular si se produce una gestación, si se evidencia la presencia del estigma ovulatorio, o si se objetiva la presencia de células granulosas en el líquido del fondo del saco de Douglas.

Para que se produzca la ruptura folicular es necesaria la descarga preovulatoria de gonadotropinas (FSH y LH) desde la hipófisis. La magnitud de esta descarga es muy variable de una mujer a otra, e incluso de un ciclo a otro de la misma mujer. Los cambios que se producen en el folículo por esta descarga son complejos y no totalmente conocidos. Se especula que la ruptura del folículo se produce de 10 a 12 horas después de que el nivel de gonadotropinas circulantes, en particular el de LH, alcance un máximo; pero como indicador cronológico más fidedigno, se

ha calculado que la ruptura del folículo se produce de 35 a 44 horas después del inicio del ascenso de la concentración plasmática de LH (1). Respecto a la cronología de la ovulación, resulta de interés el trabajo de investigación de Sirois y cols. (2), que evidenció, a nivel de folículos preovulatorios equinos, como la enzima prostaglandín sintetasa G/H-2 se hace patente en la región perinuclear de las células de la granulosa a las 30 horas de la administración de hCG y alcanza su máxima actividad a las 39 horas. Lo que apoya el importante papel de la prostaglandinas en el proceso de la ovulación.

La causalidad de la descarga de gonadotrofinas es también compleja. Parece evidente que es inducida por el creciente nivel circulante de estradiol producido por el folículo dominante (3), pudiendo afirmarse en consecuencia, que es el propio folículo quien desencadena su ovulación cuando la acción del estradiol y de la FSH ha promovido la síntesis de receptores a LH en el propio folículo dominante.

Desde las investigaciones de Schally y cols. (4) es conocido que la secreción de gonadotrofinas depende de la secreción de LH-RH; y por las investigaciones de Carmel y cols. (5) y las de Knobil (6) se llegó al conocimiento del carácter pulsátil de la LH-RH y las gonadotrofinas, poniéndose también de manifiesto, a partir de las experiencias de este último autor, que el pico de gonadotrofinas puede ser desencadenado manteniéndose constantes amplitud y ritmo de la liberación de LHRH y como consecuencia se afirmó la inexistencia de una descarga preovulatoria de LHRH. Pero poco tiempo después, nuevas investigaciones han puesto de manifiesto la existencia de una descarga de LHRH que es prácticamente concomitante con el pico de estradiol y que precede a la descarga hipofisaria de gonadotrofinas.

Normalmente, la descarga de gonadotrofinas va seguida de la ruptura de la pared del folículo, de la luteinización de las células granulosas y de la culminación de la meiosis del ovocito. No obstante, en ocasiones se ha evidenciado que la ruptura folicular no se produce, pero sí la luteinización, siendo imposible la fecundación y por tanto el embarazo. Esta situación es conocida como luteinización del folículo no roto o LUF, the luteinized unruptured follicle de la terminología anglosajona.

La evidencia de la existencia del folículo ovárico luteinizado sin producirse su ruptura fue aportada por Koninckx y cols. (7) en un estudio prospectivo y por Marik y Hulka (8) en un estudio retrospectivo. En ambos estudios se utilizó la laparoscopia como método diagnóstico para comprobar la ausencia de estigma ovulatorio.

Se acepta que la disminución del tamaño del folículo preovulatorio y la observación de líquido en el fondo de saco de Douglas son signos de ovulación (9). Según Wetzels y Hoogland (10), la ovulación puede ocasionar la total desaparición del folículo, la disminución de su volumen junto al engrosamiento de la pared folicular o la sustitución del folículo por un área de apariencia esponjosa.

Por el contrario, el fallo de la ruptura folicular fue definido por Hamilton y cols. (11) como el aumento del tamaño folicular y la permanencia del folículo durante tres días consecutivos.

La incidencia de luteinización folicular sin ruptura LUF varía en dependencia de la población estudiada, de los métodos utilizados para el diagnóstico y de los criterios utilizados para definirlo. En general, su incidencia se sitúa en torno al 10% tanto en mujeres fértiles (12) como en mujeres estériles (13).

Un particular aspecto en relación con la falta de ruptura folicular lo constituye la inducción farmacológica de la ovulación, en la que el citado trastorno podría ser consecuencia de una defectuosa conducción del tratamiento, como la administración prematura de hCG cuando todavía la tasa de receptores a LH es baja.

Algunos autores (14), postulan que descargas de LH por debajo del dintel necesario pueden ser la causa de la aparición de LUF, y que los folículos no rotos producen progesterona durante el tiempo normal de vida del cuerpo lúteo, aunque a un nivel más bajo.

Los hallazgos de Plas-Roser en animales fueron corroborados por Hamilton y cols. (15), quienes observaron bajas descargas de LH y niveles circulantes de progesterona inferiores a lo normal en mujeres que presentaron LUF en ciclos espontáneos.

Si bien la mayor parte de autores señalaron niveles bajos de LH como factor fisiopatológico, otros (16) postularon la posibilidad de una disminución en la concentración de receptores a LH, lo cual, adquiere especial significado en relación a la aparición de LUF en ciclos estimulados (9).

A partir de la hipótesis de que la luteinización de folículos no rotos (fenómeno LUF) se produce como consecuencia de la estimulación ovárica con gonadotrofinas, quizá en dependencia del tipo de tratamiento farmacológico utilizado y del grado de estimulación ovárica alcanzado, y que puede ser adecuadamente diagnosticada mediante ecografía vaginal, se planteó el presente trabajo cuyos objetivos son los siguientes: a) determinar mediante ecografía vaginal la incidencia de LUF en ciclos estimulados con gonadotrofinas para inseminación artificial, b) determinar la existencia de casos de LUF recidivante, c) analizar las posi-

bles causas de LUF, d) determinar si la incidencia de LUF es variable en función de la causa de esterilidad y/o del tipo de gonadotrofinas utilizado para estimular el ovario y e) determinar si existen diferencias en los niveles circulantes de estradiol y progesterona en los ciclos en los que no se produce, es decir, aquellos en los que se produce una ovulación normal.

MATERIAL Y METODOS

Pacientes

En el presente estudio fueron incluidos todos los ciclos de tratamiento estimulados con gonadotrofinas para la práctica de una inseminación intrauterina (IIU) que se llevaron a cabo en el servicio de Reproducción del hospital Universitario la Fe entre Enero de 1996 y Junio de 1998 y en los cuales se llevó a cabo la IIU.

El total de la muestra incluye 358 pacientes estériles de $5,67 \pm 2,85$ años de evolución, de las cuales el 74,3% tenían una esterilidad primaria y el 25,7% restante una esterilidad secundaria.

La distribución de las pacientes según el ciclo menstrual fue la siguiente: 5 pacientes presentaron proiomenorrea, 309 pacientes tenían un ciclo menstrual normal y las 44 restantes presentaron espaniomenorrea

El estudio diagnóstico básico de la esterilidad practicado consistió en determinaciones hormonales de ciclo incluyendo niveles circulantes de LH, FSH, PRL y SHBG en día 3º y estradiol y progesterona en la fase lútea media; una biopsia de endometrio en los teóricos días premenstruales y también se practicó una histerosalpingografía para valorar la permeabilidad tubárica así como la cavidad uterina

Cuando el caso lo requirió, fueron practicadas pruebas adicionales tales como: laparoscopia, histeroscopia, pruebas hormonales funcionales (test de ACTH, test de LH-RH, y test de sobrecarga oral de glucosa con determinación de insulinemia) y determinación de anticuerpos antiespermatozoide séricos.

Completado el estudio de la paciente se llegó a los siguientes diagnósticos principales, según muestra la tabla 1.

Al varón se le practicó un espermiograma con capacitación espermática mediante swim-up y sólo le fueron practicadas pruebas adicionales de determinaciones hormonales determinación de anticuerpos antiespermatozoides séricos y pruebas in vitro de capacidad fecundante del semen tales como test de hámster y test de la hemizona, cuando el caso así lo requirió.

Tabla 1

Distribución de las pacientes en función

Diagnósticos	%
Función reproductora normal	22,63
Fase lútea inadecuada	22,07
Lesión tubárica	24,3
Anovulación	21,79
Endometriosis	6,7
Cervical	2,51

Tras completar las pruebas diagnósticas del varón y siguiendo los criterios de la O.M.S se llegó a los diagnósticos de oligozoospermia moderada en un caso (0,28%), astenozoospermia severa en 62 casos (17,32%) astenozoospermia moderada en 137 casos (38,77%), oligoastenozoospermia severa en 9 casos (2,51%) y oligoastenozoospermia moderada en 5 casos (1,40%). En 100 casos (27,93%) existió una azoospermia y en los 44 restantes se hizo el diagnóstico de semen normal.

En resumen, en el 87,67% de los casos se presentó un factor masculino solo o asociado a algún factor femenino como causa de esterilidad.

En siete de los casos (1,9%) no se evidenció, tras el estudio diagnóstico, causa alguna de esterilidad, por lo que fueron catalogados como esterilidad idiomática.

Las 358 pacientes consideradas fueron estimuladas en 713 ciclos, lo que supone una media de $1,99 \pm 1,05$ ciclos estimulados por paciente.

En 526 ciclos (73,77%) la inseminación se realizó con semen de la pareja y en los 187 ciclos restantes (26,23%) se utilizó semen de donante.

Se trata de un estudio prospectivo, no randomizado y observacional de 713 ciclos de estimulación ovárica para inseminación intrauterina (IIU) realizado entre los años 1996 y 1998.

Protocolo de estímulo

El estímulo, se inició el tercer día del ciclo menstrual cuando la paciente presentaba ciclos espontáneos entre 26 y 35 días y el quinto día de ciclo si su ciclo habitual era menor de 26 días o mayor de 35 días.

Fue empleada para el estímulo ovárico una pauta lenta a dosis bajas y crecientes hasta alcanzar el dintel de FSH, es decir, la mínima dosis eficaz para iniciar el desarrollo folicular de forma clínicamente apreciable y a partir de este momento se mantuvo la dosis hasta conseguir folículos preovulatorios.

En 468 ciclos (65,64%) se utilizó FSH altamente

purificada (Neofertinorm 75 UI. Lab. Serono, Madrid) y en los 245 ciclos restantes (34,36%) se empleó FSH recombinante (Gonal F, Lab. Serono, Madrid).

El tratamiento se inició con la inyección diaria de 75 UI de FSH (urinaria o recombinante) por vía subcutánea; esta dosis se mantuvo durante al menos 7 días. A partir de este momento, se aumentó o disminuyó en 37,5 UI/día según la respuesta ovárica se considerara insuficiente o excesiva (por ser el número de folículos en crecimiento elevado).

El control del desarrollo folicular se llevó a cabo mediante ecografía transvaginal y determinaciones del nivel circulante de estradiol, siendo ambos parámetros valorados en el mismo día. En todos los casos se realizó un control el día de inicio del estímulo, previo al mismo, y diariamente a partir del momento en que fueron visibles en la ecografía folículos de 14 o más milímetros de diámetro. Se practicaron controles intermedios en función de la evolución del estímulo.

La determinación de estradiol se llevó a cabo por RIA (Bio Mérieux España S.A., Madrid) en una muestra de sangre tomada entre las 08:00 y las 09:00 horas. A continuación fue practicada la ecografía, en la que se registró localización, número y diámetro de todos los folículos de diámetro igual o superior a 10 mm y el aspecto y espesor endometriales.

La administración de FSH se mantuvo hasta que existieron criterios de madurez folicular, es decir, hasta que existió al menos un folículo con un diámetro igual o mayor a 19 mm y niveles séricos de estradiol de al menos 150 pg/ml en los casos de desarrollo monofolicular, de 120 pg/ml por folículo cuando eran visibles 2 folículos de 16 o más mm de diámetro y 100 pg/ml por folículo cuando se trataba de tres folículos.

Para desencadenamiento de la ovulación se utilizaron indistintamente y sin criterios prefijados de selección, dos tipos de protocolo: en 419 ciclos (58,77%) una inyección intramuscular de 10000 UI de hCG (Profasi HP 10000, Lab. Serono, Madrid) y en 294 ciclos (41,23%) dos dosis subcutáneas de 1,5 mg de acetato de leuprolide (AL) (Procrín subcutáneo Lab. Abbot, Madrid) con un intervalo de 12 horas, entre ambas.

Cabe señalar que los ciclos cancelados antes de la inseminación no han sido tenidos en cuenta en el presente trabajo, no obstante creemos conveniente comentar que las causas de cancelación de estos ciclos fueron fundamentalmente: la ausencia de respuesta tras 21 días de estímulo alcanzando una dosis de FSH de 150 UI/día, la caída del nivel de estradiol superior al 30% del nivel antes de la administración de hCG (o

AL) o al día siguiente a la misma, el riesgo de hiperestimulación por niveles de estradiol superiores a 1500 g/ml antes de hCG, el riesgo de embarazo múltiple y causas accidentales. En total la tasa de cancelación fue del 10,91%.

La muestra de semen fue obtenida por masturbación, en nuestro centro, tras lavado de manos y genitales, entre las 08:00 y las 09:30 horas del día previsto para la inseminación y entregada en el laboratorio. En aquellos casos en que el traslado de la muestra al centro pudo hacerse en un tiempo inferior a 30 minutos la muestra se recogió en el domicilio de la pareja si así lo deseaban.

Las muestras de semen fueron valoradas en fresco (volumen, recuento y motilidad) y posteriormente capacitadas mediante técnica de swim-up, utilizándose medio de cultivo IVF (Medicult, Cat: 10315060) para resuspender finalmente los espermatozoides en 0,5 ml de este medio.

En los casos de semen criopreservado de donante, éste se descongeló previamente a temperatura ambiente para luego ser capacitado de igual forma que el semen en fresco.

La inseminación intrauterina se llevó a cabo 36 horas tras la administración de hCG o de la primera dosis de acetato de leuprolide. Para ello el medio de cultivo conteniendo los espermatozoides capacitados fue depositado en el fondo de la cavidad uterina con una cánula de inseminación intrauterina (IUI, Gynetics, Bélgica).

Después de la inseminación, las pacientes permanecieron 30 minutos en reposo en la consulta.

Durante la fase lútea se realizaron controles de estradiol y progesterona, los días +2, +5 y +8 (considerando como día 0 el día de la inseminación).

Como soporte de fase lútea se utilizó, progesterona micronizada por vía vaginal, a dosis de 200 mg diarios a partir del día de la inseminación en los casos en que la ovulación había sido desencadenada con hCG o bien tres dosis de 2500 UI de hCG los días 0, +2 y +5, cuando la ovulación había sido provocada con acetato de leuprolide.

Con el fin de valorar la presencia del fenómeno LUF se practicó una ecografía transvaginal a las 24 horas de la inseminación, es decir, 60 horas después de la inyección de hCG.

El control ecográfico valoró el tamaño folicular o su ausencia, y la presencia de ecos en el interior del folículo, la irregularidad y el grosor de la pared folicular y la existencia de líquido libre en el fondo de saco de Douglas. Asimismo se valoró el aspecto y grosor del endometrio.

A los 15 días de la inseminación se tomó una

muestra de sangre para la determinación de β -hCG sérica, considerando como positivos valores superiores a 20 mUI/ml. En estos casos se citó a la paciente para una ecografía transvaginal dos semanas más tarde y únicamente se diagnosticó la existencia de un embarazo cuando fue visible al menos un saco gestacional, independientemente de su localización, es decir, no fueron tenidas en cuenta las gestaciones bioquímicas.

Métodos estadísticos

Se practicó análisis de varianza y covarianza así como prueba de t de Student para muestras apareadas y no apareadas en el caso de variables cuantitativas paramétricas y la prueba de U de Mann-Whitney para variables cuantitativas no paramétricas. Con las variables cualitativas se han empleado tablas de contingencia y prueba de Chi-cuadrado.

RESULTADOS

Las características más importantes que resumen la estimulación con gonadotrofinas de los 713 ciclos estimulados a las 358 pacientes incluidas en el estudio se muestran en la tabla 2.

En 472 de estos ciclos (66,19%) se utilizó FSH-HP y en los restantes (33,81%) se utilizó FSHr. El número de ampollas de FSH necesario para alcanzar el desarrollo folicular en los ciclos estimulados con FSHr fue significativamente menor ($p=0,03$) que el correspondiente a los ciclos en que se utilizó FSH-HP.

Sin embargo, el número de días de estímulo necesarios para alcanzar el desarrollo folicular considerado necesario para desencadenar la ovulación no al-

canzó diferencias estadísticamente significativas entre los dos preparados de FSH.

Los niveles hormonales de estradiol y progesterona durante el periodo peliovulatorio y la fase lútea se encuentran reflejados en la tabla 3.

El número de espermatozoides móviles totales (REMT) utilizados para la inseminación en los 713 ciclos fue de $27,79 \pm 21,66$.

A juzgar por los niveles circulantes de progesterona y considerando los criterios clínicos habituales, puede aceptarse que la ovulación se produjo en el 100% de los 713 ciclos, puesto que en todos ellos se observaron valores de dicha hormona superiores a 5 ng/ml, compatibles con la ovulación, aunque, en realidad, sólo evidencia que se produjo la luteinización folicular.

En el total de 713 ciclos se produjeron 144 gestaciones, una de las cuales fue ectópica, lo que corresponde a un 20,19% por ciclo y un 40,22% por paciente. De las 144 se produjo un aborto en 24 casos (16,66%), con lo que el porcentaje de nacimientos fue de 16,69%, por ciclo.

Si establecemos comparaciones en función del tipo de FSH utilizada, no encontramos diferencias significativas en cuanto a tasa de gestación siendo ésta del 20% en los ciclos con FSH-HP frente al 20,55% en los de FSHr. Tampoco existen diferencias con los distintos protocolos de desencadenamiento de la ovulación (19,42% con hCG versus 21,95% con acetato de leuprolide).

En los casos en que no se produjo gestación, la duración media de la fase lútea fue de $14,39 \pm 1,97$ días.

En 68 de los 713 ciclos (9,54%) no se observaron signos ecográficos de ruptura folicular, diagnosticándose la existencia de LUF. No obstante, en tres de es-

Tabla 2

Características del ciclo de estímulo del total de la muestra. N=713 ciclos y comparaciones en función del tipo de FSH utilizada

	Global	FSH-HP	FSHr	P
Días de estimulación	8,88 \pm 2,83	8,93 \pm 2,81	8,78 \pm 2,89	NS
Nº ampollas de FSH	9,46 \pm 4,6	9,72 \pm 4,43	8,94 \pm 4,88	0,03
Nº defóliculos \geq 16 mm	1,94 \pm 1,08	2,1 \pm 1,18	1,62 \pm 0,78	0,0001
Diámetro fólculo mayor (mm)	19,75 \pm 1,53	19,74 \pm 1,52	19,75 \pm 1,55	NS
Grosor endometrial (mm)	10,53 \pm 1,75	10,49 \pm 1,71	10,62 \pm 1,83	NS
Endometrio trilaminar	703 (98,59%)	98,51%	99,58%	NS

Tabla 3

Niveles de estradiol y progesterona séricos en el periodo periovulatorio y la fase lútea.

Días del ciclo	Estradiol, pg/ml (media±DS)	Progesterona, ng/ml (media±DS)
Día -1	389,6±224,05	0,84±0,71
Día 0 (día inseminación)	198,28±130,86	1,59±1,95
Día +2	127,80±114,87	14,27±8,43
Día +5	217,95±167,96	26,18±12,41
Día +8	226,00±186,42	24,65±17,9

tos se produjo una gestación, lo que corresponde a un 4,4% de falsos positivos.

De las 56 pacientes con diagnóstico de LUF, 7 lo presentaron en dos ciclos consecutivos y una de ellas en tres ciclos consecutivos, lo que supone un 14,2% de pacientes con LUF recidivante y quizá en este pequeño grupo si que se puede hablar de síndrome LUF.

Fue valorada la incidencia de LUF en relación con los diferentes diagnósticos de esterilidad y se pudo comprobar una mayor incidencia en los ciclos en que la paciente había sido diagnosticada de endometriosis, encontrándose diferencias estadísticamente significativas respecto a los restantes diagnósticos de la mujer.

Fue valorado el porcentaje de LUF en función del tipo de preparado de FSH utilizado para el estímulo, encontrándose que la incidencia de LUF fue mayor en los ciclos estimulados con FSH recombinante (13,28% frente a 7,63%) cuando se utilizó FSH-HP y esta diferencia alcanzó significación estadística ($p=0,02$).

Analizada la incidencia de LUF en función del fármaco utilizado para desencadenar la ovulación, pero en este caso no hubo diferencias estadísticamente

significativas (12,03% de LUF con acetato de leuprolide y 7,88% con hCG).

En función de la presencia o no de síndrome LUF, se ha dividido la muestra en dos grupos, uno formado por 65 ciclos (9,11%) estimulados en 56 pacientes y que corresponden a los ciclos en que se produjo el LUF (ciclos-LUF) y otro formado por 648 ciclos (90,89%) estimulados a 302 pacientes que corresponden a los ciclos en los que ecográficamente se estableció la ruptura folicular o se produjo una gestación.

Ambos grupos mostraron características clínicas semejantes en cuanto a la edad, el índice de masa corporal, la duración del ciclo espontáneo, años de esterilidad y el tipo de esterilidad, primaria o secundaria.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$) comparando ambos grupos cuando el diagnóstico fue endometriosis (Ciclos LUF=14,71% y Ciclos noLUF=4,6%) y cuando la paciente presentaba una función reproductora normal (Ciclos LUF=16,18% y Ciclos no-LUF=28,1%).

Tras comparar ambos grupos por las características del ciclo de estímulo, se observaron diferencias que alcanzaron significación estadística en cuanto a días de estímulo y número de folículos de diámetro ≥ 16 mm, no así en el resto de parámetros (tabla 4).

Al día siguiente de la inseminación, 24 horas después de la supuesta ruptura folicular fueron valoradas algunas características del cuerpo lúteo inicial que se muestran en la tabla 5, junto con la significación que alcanzaron las comparaciones entre los dos grupos.

Se compararon los niveles de estradiol a lo largo de la fase folicular y lútea en ambos grupos, siendo estos menores en el grupo de ciclos LUF y alcanzando las diferencias significación estadística en los días -3 y -5. También los niveles de progesterona periovulatorios y de fase lútea fueron inferiores en el grupo de ciclos en que se diagnosticó el LUF que en el grupo de ciclos en que se produjo la ruptura folicular, al-

Tabla 4

Comparación de los distintos parámetros del ciclo de estímulo en ambos grupos

	Grupo ciclos LUF	Grupo ciclos no LUF	p
Días de estimulación	8,16±2,28	8,96±2,88	0,02
Nº ampollas de FSH	9,11±4,94	9,49±4,56	NS
Nº de folículos ≥ 16 mm	1,68±0,94	1,96±1,09	0,03
Diámetro folículo mayor (mm)	19,94±1,55	19,72±1,53	NS
Grosor endometrial (mm)	10,57±2,11	10,53±1,71	NS
Endometrio trilaminar	98,53%	98,91%	NS

Tabla 5

Comparación de las características del cuerpo lúteo inicial en ambos grupos.

Grupo ciclos LUF	Grupo ciclos no LUF	P	
Diámetro cuerpo lúteo	23,0,9±4,06	11,47±4,56	0,0001
Pared irregular	11,6%	89,81%	0,0001
Ecos internos	60,47%	9,58%	0,0001
Pared gruesa	63,64%	69,29%	NS
Líquido en Douglas	22,73%	82,71%	0,0001

canzando estas diferencias significación estadística en los días +5 y +8 del ciclo estimulado (figuras 1 y 2).

En 48 pacientes de las que se diagnosticó un LUF, se practicó un segundo ciclo de estimulación en el ciclo inmediato posterior y se observó ruptura folicular.

Al analizar comparativamente el primer ciclo con el segundo, no se observaron diferencias significativas entre el porcentaje de ciclos estimulados con FSH-HP (47,92% en el primero y 56,25% en el segundo) o FSHr (50,08% en el primero y 43,75% en el segundo), ni en cuanto al preparado utilizado para el desencadenamiento de la ovulación, hCG (45,83% en el primero y 54,17% en el segundo) o AL (54,17% en el primero y 45,83% en el segundo).

Tampoco existieron diferencias entre el número de

ampollas de FSH empleadas (8,56±3,06 frente a 9,34± 2,98), el número de folículos mayores de 16 mm (1,63± 0,98 en el primero y 1,59±0,79 en el segundo ciclo) ni el diámetro del folículo mayor que fue de 19,89± 1,43 en el ciclo de LUF frente a 20,10 ± 1,50 en el ciclo no LUF.

Sin embargo, si que alcanzaron significación estadística las diferencias entre los días de estímulo en el primer ciclo (8,21± 2,44) y en el segundo (9,12 ± 2,27).

Los niveles séricos de estradiol y progesterona en el periodo periovulatorio y durante la fase lútea en ambos ciclos de estímulo no mostraron diferencias significativas.

En cinco de estas pacientes se produjo una gestación en el ciclo inmediatamente posterior al ciclo de

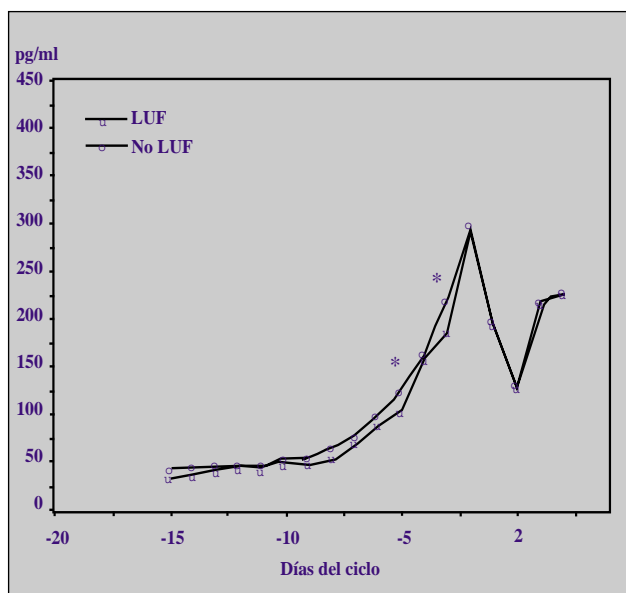


Figura 1

Comparación de los niveles de estradiol (pg7ml) entre el grupo de ciclos LUF y el grupo de ciclos no LUF. () p<0,05*

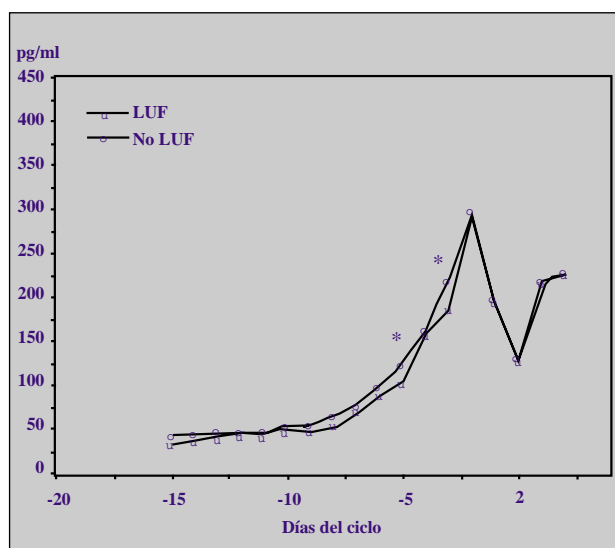


Figura 2

Comparación de los niveles de progesterona (ng/ml) en ambos grupos () P<0,05*

estimulación en que se diagnosticó LUF, lo que corresponde a un 10,41%.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

No existen muchas publicaciones en las que se cite la prevalencia de LUF en ciclos estimulados, y puede que ésta sea la más amplia serie recogida tras un protocolo prospectivo de diagnóstico de LUF mediante ecografía vaginal en ciclos estimulados con FSH, confirmándose la presencia de LUF en el 9,11% de los ciclos.

Resulta difícil establecer comparaciones con los resultados de la literatura ya que existen diferencias de protocolo y de metodología diagnóstica, pero si que ha sido señalado que la prevalencia de LUF es mayor en ciclos estimulados que en ciclos espontáneos (17, 18) y se ha sugerido que esta elevada incidencia podría ser una de las razones del fracaso del tratamiento en inducción de ovulación (9).

Algunos de los resultados de la literatura dan incidencias en ciclos no estimulados, y mediante laparoscopia como método diagnóstico, de un 25% de LUF en una serie de 16 mujeres normales y un 43% en una serie de 23 mujeres estériles (19); sin embargo otros cifran esta incidencia en tan sólo un 11% en mujeres estériles utilizando la ecografía como método diagnóstico (20), pudiendo deberse estas diferencias a que se trata de pocos casos.

Los resultados aquí obtenidos son concordantes con los observados en la amplia serie de Check y cols.(21) cuando valoraron mediante laparoscopia 160 ciclos. Sin embargo, otros autores (17) observaron la presencia de LUF en el 4% de los ciclos estimulados con clomifeno y en el 5% de los estimulados con hMG, lo que resulta ligeramente inferior a lo observado en esta serie y muy por debajo de la incidencia de Randall y cols.(18), que informaron acerca de un 25% de LUF en una serie de 24 pacientes con esterilidad idiopática y estimuladas con clomifeno, cifras que fueron corroboradas por Ying y cols.(22) al valorar también una serie de ciclos estimulados con clomifeno y encontrar una incidencia de LUF del 38%.

En otra serie de 220 pacientes estériles y diagnosticadas de anovulación, estimuladas con hMG/hCG se concluyó que podía haberse producido un LUF, sin duda, en el 7% de los ciclos, mientras que, en un 25% adicional, el diagnóstico de LUF era dudoso (23). De los comentarios de estos autores se deduce que la incidencia de LUF en estos ciclos pudo ser sensiblemente mayor y que la incidencia de LUF detectada

resulta concordante con la presentada en nuestro estudio.

Tras revisión bibliográfica no ha podido hallarse publicación alguna que estudiara la incidencia del LUF en ciclos estimulados con FSH pura o recombinante, quizá debido a su reciente introducción en la clínica habitual y al mayor manejo, en general, de la hMG para inducción de ovulación. No existiendo otros estudios al respecto, la mayor incidencia de LUF en los ciclos estimulados con FSH recombinante en comparación con aquellos estimulados con FSH altamente purificada, encontrada en este estudio, debería ser confirmada.

Distintos autores han relacionado el fenómeno LUF con formas etiológicas específicas de esterilidad. En este sentido, autores como Mio y cols.(24) relacionaron la presencia de LUF con la endometriosis, aunque esta relación no pudo ser confirmada por otros autores (25). Hamilton y cols.(11) lo relacionaron con las pacientes que presentaron antecedentes de enfermedad inflamatoria pélvica.

En nuestra serie, la mayor incidencia de LUF se observó entre las pacientes diagnosticadas de endometriosis, apreciándose en el 25% de los 40 ciclos estimulados a este tipo de pacientes y como ya hemos señalado, la diferencia con respecto a otros diagnósticos alcanzó significación estadística. Sin embargo, nuestros resultados no coinciden con los de Hamilton y cols, ya que no existe incremento de LUF en las pacientes estériles por patología tubárica, que presentaron un 7%, cifra muy similar al 5% presentado por las mujeres diagnosticadas de función reproductora normal.

Tras valorar la función ovárica a través de determinaciones hormonales de estradiol y progesterona, se corroboraron los resultados previos de otros muchos autores (13, 26-29), en cuanto a que los ciclos en los que se observa un LUF muestran niveles de progesterona significativamente inferiores que los ciclos normales. Sin embargo, no existió concordancia en cuanto a los resultados de estradiol en fase folicular, observándose que los niveles de estradiol de los días -5 y -3 de los ciclos sin LUF fueron significativamente mayores que los correspondientes de los ciclos con LUF, lo cual no se corresponde con lo observado por otros autores (19, 20, 28), ni por nuestro mismo grupo en una serie anterior (29), si bien en aquella ocasión el estradiol no fue valorado los mismos días.

Esta discrepancia podría deberse al volumen de la muestra que en este caso fue mayor y de confirmarse el hallazgo en series amplias, podría traducir una alteración funcional de las células granulosas que implicaría la falta de ruptura folicular.

Con respecto al LUF recidivante cabe comentar que aquellas pacientes que lo presentaron estaban diagnosticadas de anovulación en 4 de los casos, de lesión tubárica no obstructiva en 3 casos y de endometriosis en un caso, por lo que tampoco puede afirmarse que la esterilidad de estas pacientes dependa de la existencia del síndrome LUF.

En conclusión, la ausencia de ruptura folicular puede justificar que no se consiga la gestación en un relativamente bajo número de casos y puede ser corregida modificando la estimulación. Por otra parte la baja incidencia de LUF recidivante difícilmente justifica que este fenómeno sea incluido entre las causas de esterilidad.

BIBLIOGRAFIA

1. **Yen S.:** The human menstrual cycle: neuroendocrine regulation. In: Yen S, Jaffe R, eds. Reproductive endocrinology. Philadelphia: WB Saunders Co, 1991, 273 - 308.
2. **Sirois I, Doé M.:** The late induction of prostaglandin GIH synthase-2 in equine preovulatory follicles supports its role as a determinant of the preovulatory process. *Endocrinology*, 1997, 138:4427-4434.
3. **Testart J, Flydman R, Nahoul K, et al.:** Steroids and gonadotropins during the late pre-ovulatory phase of the menstrual cycle time relationships between plasma hormones levels and luteinizing hormone surge onset. *J Steroid Biochem*, 1982, 17:675 - 682.
4. **Schally A, Kastin A, Arimura A.:** Hypothalamic follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) regulating hormone: structure, physiology, and clinical studies. *Fertil Steril*, 1971, 22:703 - 721.
5. **Carmel P, Araki S, Ferin M.:** Pituitary stalk portal blood collection in rhesus monkeys: evidence for pulsatile release of gonadotropin releasing hormone. *Endocrinology*, 1976, 99:243 - 248.
6. **Knobil E.:** The neuroendocrine control of the menstrual cycle. *Rec Prog Horm Res*, 1980, 36:53 - 88.
7. **Koninckx P, Heyns W, Corvelin P, et al.:** Delayed onset of luteinization as a cause of infertility. *Fertil Steril*, 1978, 29:266 - 269.
8. **Marik J, Hulka J.:** Luteinized unruptured follicle syndrome: a subtle cause of infertility. *Fertil Steril*, 1978, 29:270.
9. **Evers J.:** The luteinized unruptured follicle syndrome. *Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 1993, 7(2):363 - 387.
10. **Wetzels L, Hoogland H.:** Relation between ultrasonographic evidence of ovulation and hormonal parameters: luteinizing hormone surge and initial progesterone rise. *Fertil Steril*, 1982, 37:336.
11. **Hamilton C, Wetzels L, Evers J, et al.:** Follicle growth curves and hormonal patterns in patients with the luteinized unruptured follicle syndrome. *Fertil Steril*, 1985, 43:541 - 548.
12. **Donnez J, Langercock S, Thomas K.:** Peritoneal fluid volume, 17 beta-oestradiol and progesterone concentrations in women with endometriosis and/or luteinized unruptured follicle syndrome. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 1983, 16:210.
13. **Hamilton C, Evers J, Hoogland H.:** Ovulatory disorders and inflammatory adnexal damage: a neglected cause of the failure of fertility microsurgery. *Blit. J. Obstet. Gynaecol*, 1986, 93:282.
14. **Plas-Roser S, Kauffman M, Aron C.:** Do luteinized unruptured follicles secrete progesterone in mature female rats? *Experientia*, 1984, 40:500 - 501.
15. **Hamilton C, Evers J, Haan Jd.:** Ovulatory disturbances in patients with luteal insufficiency. *Clinical Endocrinology*, 1987, 26: 129 - 136.
16. **Koskimies A, Liukkonen S, Tenhunen A, et al.:** Low LH receptor content in corpora lutea in luteinized unruptured follicle (LUF) syndrome. *Hum Reprod*, 1987, 2:367 - 369.
17. **Martinez A, Bernardus R, Kucharska D, et al.:** Urinary luteinizing hormone testing and prediction of ovulation in spontaneous, clomiphene citrate and human menopausal gonadotropins-stimulated cycles. A clinical evaluation. *Acta Endocrinologica*, 1991, 124:357 - 363.
18. **Randall J, Templeton A.:** The effects of clomiphene citrate upon ovulation and endocrinology when administered to patients with unexplained infertility. *Human Reproduction*, 1991, 6:659 - 664.
19. **Bateman B, Kolp L, Nunley WJ, et al.:** Oocyte retention after follicle luteinization. *Fertil Steril*, 1990, 54:793 - 798.
20. **Hamilton M, Fleming R, Coutts J, et al.:** Luteal cysts and unexplained infertility: biochemical and ultrasonic evaluation. *Fertil Steril*, 1990, 54:32 - 37.
21. **Check J, Chase J, Adelson H, et al.:** New approaches to the diagnosis and therapy of the luteinized unruptured follicle syndrome. *Int J Fertil*, 1986, 30:29 - 32.
22. **Ying Y-K, Daly D, Randolph J.:** Ultrasonographic monitoring of follicular growth for luteal phase defects. *Fertil Steril*, 1987, 48:433 - 436.
23. **Check J, Adelson H, Dietterich C, et al.:** Pelvic sonography can predict ovum release in gonadotropin-treated patients as determined by pregnancy rate. *Human Reproduction*, 1990, 5:234 - 236.
24. **Mio Y, Toda T, Harada T, et al.:** Luteinized unruptured follicle in the early stages of endometriosis as a cause of unexplained infertility. *Am J Obstet Gynecol*, 167:271 - 273, 1992.
25. **Mahmood T, Templeton A.:** Folliculogenesis and ovulation in infertile women with mild endometriosis. *Hum Reprod*, 1991, 6:227 - 231.

26. **Koninckx P, De Moor P, Brosens I.:** Diagnosis of the luteinized unruptured follicle syndrome by steroid hormone assays in peritoneal fluid. *Br. J. Obstet. Gynaecol*, 1980, 87:929.
27. **Schenken R, Werlin R, Williams R.:** Histologic and hormonal documentation of the luteinized unruptured follicle syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol*, 1986, 154:839 - 847.
28. **Coetsier T, Dhont M.:** Complete and partial luteinized unruptured follicle syndrome after ovarian stimulation with clomiphene citrate/human menopausal gonadotrophin/human chorionic gonadotrophin. *Hum Reprod*, 1996, 11:583 - 587.
29. **Peiró T, Quintero L, Monzó A, et al.:** Luteinización y ausencia de ruptura folicular (LUF) en ciclos estimulados con FSH altamente purificada para inseminación intrauterina (IIU). *Revista Iberoamericana de Fertilidad*, 1998, 15: 57 - 64.