

Editores

Newton Eduardo Busso
Antonio Pellicer

Inducción de la ovulación

Segunda edición



booksmedicos.org



Editores asociados

Élvio Tognotti

Cristiano Eduardo Busso

Leopoldo de Oliveira Tso

Nelson Antunes Júnior

Editores

Newton Eduardo Busso

Antonio Pellicer

Inducción de la ovulación

Segunda edición



booksmedicos.org

Editores Asociados

Élvio Tognotti

Cristiano Eduardo Busso

Leopoldo de Oliveira Tso

Nelson Antunes Júnior

Ámsterdam Barcelona Beijing Boston Filadelfia Londres Madrid
México Milán Múnich Orlando París Roma Sídney Tokio Toronto



ELSEVIER



ELSEVIER

Edición en español de la segunda edición de la obra original en portugués de Brasil
Indução da ovulação / Newton Eduardo Busso, Antonio Pellicer.
2.ed. – São Paulo: Silvestre Escrita Especial, 2011.

Copyright © MMXI da Busso, Newton Eduardo.
This edition of **Indução da Ovulação** is published by arrangement with the Authors.

Traducción
Santiago Madero García

Revisión científica:
Dr. Cristiano Eduardo Busso

© 2014 Elsevier España, S.L.
Travessera de Gràcia, 17-21 – 08021 Barcelona, España

Fotocopiar es un delito. (Art. 270 C.P.)

Para que existan libros es necesario el trabajo de un importante colectivo (autores, traductores, dibujantes, correctores, impresores, editores...). El principal beneficiario de ese esfuerzo es el lector que aprovecha su contenido.

Quien fotocopia un libro, en las circunstancias previstas por la ley, delinque y contribuye a la «no» existencia de nuevas ediciones. Además, a corto plazo, encarece el precio de las ya existentes.

Este libro está legalmente protegido por los derechos de propiedad intelectual. Cualquier uso, fuera de los límites establecidos por la legislación vigente, sin el consentimiento del editor, es ilegal. Esto se aplica en particular a la reproducción, fotocopia, traducción, grabación o cualquier otro sistema de recuperación de almacenaje de información.

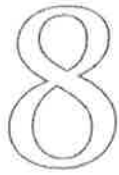
ISBN edición original: 978-1-4557-0370-8
ISBN edición española impresa: 978-84-9022-135-8
ISBN edición española electrónica: 978-84-9022-489-2

Depósito legal edición impresa: B. 24315-2013
Depósito legal edición electrónica: B. 24314-2013

Advertencia

La medicina es un área en constante evolución. Aunque deben seguirse unas precauciones de seguridad estándar, a medida que aumenten nuestros conocimientos gracias a la investigación básica y clínica habrá que introducir cambios en los tratamientos y en los fármacos. En consecuencia, se recomienda a los lectores que analicen los últimos datos aportados por los fabricantes sobre cada fármaco para comprobar la dosis recomendada, la vía y duración de la administración y las contraindicaciones. Es responsabilidad ineludible del médico determinar la dosis y el tratamiento más indicado para cada paciente en función de su experiencia y del conocimiento de cada caso concreto. Ni los editores ni los directores asumen responsabilidad alguna por los daños que pudieran generarse a personas o propiedades como consecuencia del contenido de esta obra.

El editor



Daniela Galliano
Ana Belén Casas
Inmaculada Sánchez
Cristiano Eduardo Busso
Rodrigo Sabato Romano
Agustín Ballesteros

Alteraciones del desarrollo folicular y defectos de la fase lútea

1. INTRODUCCIÓN

Los defectos de la fase lútea, descritos por primera vez en 1949 por Georgeanna Jones¹, representan una causa reconocida de infertilidad ovulatoria²⁻⁵.

Bajo este término se engloban alteraciones tanto del ciclo ovárico como del ciclo endometrial, ya que el cuerpo lúteo tiene una doble misión a través de la secreción de progesterona: prepara adecuadamente el endometrio para la implantación del embrión y mantiene el inicio de la gestación.

La insuficiencia de la fase lútea ha sido objeto de un acalorado debate entre los especialistas en el campo de la endocrinología reproductiva, desde que Jones introdujera este trastorno en la bibliografía médica. La transformación secretora inadecuada del endometrio, como consecuencia de la producción deficiente de progesterona, ha sido relacionada con la infertilidad y con los cuadros de aborto recurrente.

2. INCIDENCIA

La incidencia de los defectos de la fase lútea oscila entre el 3,5 y el 20,3% en los pacientes estériles⁶⁻⁸, y alcanza el 50-60% en las pacientes con abortos de repetición⁹. Sin embargo, su relación con el aborto recurrente es controvertida, ya que se ha observado hasta un 50% de casos de insuficiencia lútea (demostrada histológicamente) en ciclos menstruales aislados y hasta un 25% en ciclos secuenciales en mujeres sin antecedentes de abortos de repetición¹⁰.

3. DINÁMICA DEL DESARROLLO FOLICULAR

El desarrollo de una fase lútea adecuada requiere un conocimiento apropiado de los conceptos básicos sobre la dinámica folicular y los respectivos papeles de las hormonas responsables de la regulación y el crecimiento del desarrollo folicular en un ciclo ovárico.

En el momento del nacimiento, los ovarios contienen entre 1 y 2 millones de ovocitos localizados dentro de sus respectivos folículos primordiales; al llegar a la pubertad, este número se reduce hasta 300.000-500.000^{11,12}, y a lo largo de la vida reproductiva se produce una disminución progresiva de la reserva folicular que está relacionada principalmente con la edad¹³.

Gougeon propuso una dinámica de crecimiento folicular en el ser humano que comprende tres fases¹¹.

3.1. Fase de crecimiento preantral

Comprende la transformación del folículo primordial en secundario. El ovocito primario entra en el proceso meiótico, duplica su complemento de ADN, alcanza la profase I de la meiosis y entra en un estado de hibernación prolongado.

El ovocito primario permanece detenido en este estado hasta después de la pubertad, cuando es reclutado en una cohorte de folículos en desarrollo. Debido a la influencia del pico de la hormona luteinizante (LH, *luteinizing hormone*), el ovocito completa la meiosis I y expulsa un cuerpo polar, entonces se convierte en ovocito secundario, que continúa a la metafase II de la meiosis

en espera de ser fertilizado. Al proliferar las células de la granulosa del folículo primario, se forma el folículo secundario, se diferencia la teca interna a partir de células del estroma próximas a la membrana basal y se produce la migración del folículo hacia la médula, en donde completa la teca externa al crecer y comprimir el estroma circundante, adquiriendo simultáneamente su aporte sanguíneo. Las células de la teca interna presentan ahora capacidad para la biosíntesis de esteroides mediante sus receptores a LH¹⁴.

3.2. Fase de crecimiento periantral

Comprende el crecimiento del folículo secundario hasta su etapa de madurez previa al reclutamiento. Esta fase es independiente de las gonadotropinas o depende de una mínima cantidad de estas hormonas, pero requiere tres ciclos ovulatorios para completarse.

Las células de la granulosa adquieren receptores para la hormona foliculoestimulante (FSH, *follicle-stimulating hormone*), los andrógenos y el estradiol (E2). El folículo debe alcanzar su estadio de folículo secundario maduro para ser reclutado en la siguiente fase de crecimiento¹⁴.

3.3. Fase de crecimiento exponencial

Esta fase depende de las gonadotropinas y consta de cuatro eventos (reclutamiento, selección, dominancia y ovulación) que se llevan a cabo entre 15 y 19 días. Se realiza durante la primera fase del ciclo ovárico, en la cual se produce la selección y la dominancia de un solo folículo entre varios disponibles, al tiempo que el resto se elimina por el proceso de atresia.

3.3.1. Reclutamiento

Los folículos que alcanzan la fase lútea tardía de un ciclo (días 25 a 28) son los que formarán la cohorte de la cual va a ser seleccionado el folículo destinado a ovular en el ciclo siguiente. En la fase folicular temprana (días 1 a 4) todos los folículos reclutados son estimulados por el ligero incremento de la FSH, que se inicia al final del ciclo previo y persiste los primeros días del siguiente¹⁵.

La FSH induce la activación del sistema enzimático de la aromataasa para la síntesis progresiva de estradiol en las células de la granulosa, a partir de andrógenos procedentes de las células de la teca interna, cuya función más importante dentro del ovario es servir de precursores de estrógenos^{16,17}.

3.3.2. Selección

En la fase folicular media (días 5-7), uno de los folículos reclutados, quizá al azar, capta mayor cantidad de LH circundante y cantidades decrecientes de FSH, que disminuyen a medida que aumentan las concentraciones de estradiol (e inhibina) producidas por todos los folículos reclutados y especialmente por el seleccionado¹⁸.

3.3.3. Dominancia

El folículo seleccionado, al captar una mayor cantidad de FSH circulante que el resto, produce la mayor cantidad de estradiol al final de la fase folicular (días 8-12), porque el resto queda desprovisto de la porción suficiente de FSH para continuar aromatizando sus andrógenos y se ocluye por su propio ambiente androgénico. El folículo dominante contiene células de la granulosa que expresan receptores para LH que implican la síntesis de inhibina¹⁹.

3.3.4. Ovulación

El incremento rápido de E2 desencadena la secreción aguda de LH (y, en menor proporción, de FSH), que dispara la ovulación. Finalmente, se restablece la meiosis y la rotura posterior del folículo da lugar a la expulsión del complejo ovocito-cúmulo ovífero, con lo cual termina la fase folicular del ciclo.

4. FISIOLÓGÍA DE LA FASE LÚTEA

Después de la rotura folicular, las células de la granulosa se luteinizan y producen progesterona. La semivida funcional del cuerpo lúteo es de 14 días; a continuación, quizá por la influencia de los estrógenos y las prostaglandinas, ocurre la luteólisis a menos que haya embarazo; en tal caso, la hormona gonadotropina coriónica (hCG, *human chorionic gonadotropin*), producida por el trofoblasto, rescata la funcionalidad del cuerpo lúteo. Posteriormente, todo lo que era cuerpo lúteo queda sustituido por tejido conjuntivo que permanece en el ovario como una cicatriz fibrosa denominada *corpus albicans*.

En el embarazo, el cambio de la producción de progesterona desde los ovarios hasta la placenta empieza ya 36 días después de la transferencia embrionaria, como quedó demostrado en los estudios de Csapo et al.²⁰ sobre los efectos de la escisión del cuerpo lúteo, que induce el aborto si se realiza antes de la semana 7 de gestación, pero que no tiene ningún efecto abortivo si se lleva a cabo con posterioridad a ese tiempo.

Después de la ovulación, los niveles de estrógenos disminuyen ligeramente durante varios días. No es raro que en estos momentos aparezca una ligera hemorragia de 1 o 2 días de duración. En la segunda fase del ciclo aumenta con rapidez la producción de progesterona, cuyo efecto puede detectarse fácilmente a través de los cambios que experimenta el endometrio en las 48 h siguientes a la ovulación. En este punto, la secreción de LH disminuye. Al llegar el día 20, el nivel de estrógenos es parecido al existente antes de la ovulación y la progesterona se encuentra en su fase de máxima producción. A menos que ocurra la fecundación del ovocito y que este se implante en el endometrio, se produce una disminución en la secreción de estrógenos y progesterona, lo cual origina una serie de alteraciones en el endometrio que conducen a su necrosis y su desprendimiento²¹.

5. ETIOLOGÍA

5.1. Desarrollo folicular anómalo

La alteración de la foliculogénesis puede deberse a una secreción insuficiente de FSH, que estimula las células de la granulosa para la producción de estradiol a partir de los andrógenos. La disminución en la liberación de FSH puede causar un descenso en el crecimiento de las células de la granulosa y que los niveles de estradiol se reduzcan. El cuerpo lúteo funcional es el resultado de una maduración folicular adecuada; por tanto, un folículo demasiado pequeño genera un cuerpo lúteo inadecuado e insuficiente para una transformación endometrial secretora correcta.

5.2. Luteinización anómala

La secreción insuficiente de LH puede causar una disminución de la androstenediona en las células de la teca, reduciendo los niveles de estradiol y, posteriormente, de progesterona. Además, un pico subóptimo de LH en la ovulación provoca una deficiencia de progesterona, por una luteinización insuficiente de las células de la granulosa.

5.3. Alteraciones uterinas

Las alteraciones uterinas que afectan a la función endometrial, incluyendo los miomas submucosos que pueden comprometer la vascularización endometrial, los tabiques intrauterinos y la endometritis, pueden causar cambios secretores insuficientes en el endometrio.

5.4. Hipocolesterolemia

El colesterol es el sustrato responsable del inicio de la vía de los esteroides. La deficiencia de colesterol puede

producir una disminución de la producción de progesterona y un defecto de la fase lútea.

5.5. Factores sistémicos

Los procesos periféricos como la alimentación, el estrés y el ejercicio físico intenso, pueden alterar la depuración metabólica y el volumen de distribución de la LH y la progesterona, o modificar su producción²⁴⁻²⁶.

6. TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Tras las técnicas de reproducción asistida (TRA) pueden producirse defectos de fase lútea por múltiples razones que justifican el uso de progesterona como tratamiento de soporte²⁷⁻³¹.

Los fármacos empleados para la estimulación ovárica, como las gonadotropinas y los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*), pueden interferir con la fase lútea. La administración diaria de FSH produce niveles elevados de estrógenos, que alteran la relación E/P normal e interfieren con la contractilidad uterina³²; los agonistas, sobre todo en el contexto de protocolos largos, causan una desensibilización hipofisaria prolongada, con bajas concentraciones sanguíneas de LH y con el consiguiente déficit de la función lútea^{29,33}. Los defectos de la fase lútea se producen cuando en los protocolos con antagonistas se usan agonistas para inducir la maduración ovocitaria final, en lugar de la hCG, en pacientes con riesgo de hiperestimulación ovárica³¹⁻³⁶.

La eliminación de las células de la granulosa, que ocurre durante la aspiración folicular, puede producir alteraciones de la esteroidogénesis ovárica en la fase lútea, lo cual se manifiesta por anomalías de la fase secretora endometrial, pudiendo causar una implantación endometrial alterada³⁷. Después de las TRA, el uso de la progesterona también es útil para llevar el endometrio a un estado madurativo más avanzado, ya que tras la transferencia el embrión va a alcanzar la cavidad uterina en una fase más precoz en comparación con lo que ocurre en los ciclos naturales, es decir, 3-4 días después de la ovulación.

7. CLÍNICA

El cuadro clínico más sugestivo de insuficiencia de la fase lútea es el de aborto recurrente. La clínica de la paciente infértil con defectos de la fase lútea no es siempre tan obvia; sin embargo, el diagnóstico se puede sospechar en las mujeres con una fase lútea menor de 11 días, demostrada mediante la frecuencia de los ciclos menstruales y la curva de la temperatura basal. A las mujeres con una fase

lútea de duración normal y una infertilidad inexplicada también hay que evaluarlas para descartar la presencia de defectos de la fase lútea.

8. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico está fundamentado en la determinación de la progesterona plasmática y en la biopsia endometrial.

8.1. Determinación de la progesterona

En general, se acepta que las concentraciones séricas de la progesterona superiores a 15 ng/ml a los 6-7 días de la ovulación reflejan una fase lútea adecuada. Por debajo de 10 ng/ml estamos ante una fase lútea insuficiente, y por debajo de 3 ng/ml nos encontramos ante un ciclo anovulatorio³⁸.

8.2. Biopsia endometrial

Se considera que la biopsia del endometrio es la prueba de referencia para el diagnóstico de los defectos de la fase lútea porque permite valorar tanto la secreción cuantitativa de progesterona como la transformación morfológica del endometrio para la implantación del embrión.

La evaluación histológica del desarrollo endometrial quedó resumida en el estudio de Noyes et al.¹⁰; estos compararon las características histológicas del endometrio con las modificaciones en la temperatura corporal basal¹⁶.

El endometrio se considera fuera de fase cuando el análisis histológico y la datación cronológica difieren en 3 días o más, siempre que esta diferencia esté presente en dos o más ciclos sucesivos. Recientemente han sido cuestionadas la precisión y la reproducibilidad de la histología del endometrio para el diagnóstico de defectos de la fase lútea debido a las considerables variaciones entre observadores en la lectura de la muestra, así como a la variación entre los ciclos de una misma paciente^{11,12}.

La evaluación depende también de qué sección del endometrio se haya biopsiado en la muestra, así como del momento en que se realiza la biopsia¹³. Se ha establecido que deben existir al menos dos biopsias seguidas deficientes para determinar la insuficiencia del cuerpo lúteo^{14,45}. Sin embargo, otros autores¹⁶ han señalado que no existe una correlación exacta entre mujeres que tenían dos biopsias patológicas y el resultado de una tercera biopsia. Es más, estos mismos autores¹⁷ han demostrado que mujeres con tres biopsias deficientes pueden tener una historia completamente normal en lo referente a la reproducción, lo cual cuestiona el valor de la biopsia endometrial como método diagnóstico.

A la dificultad de diagnosticar con certeza una fase lútea insuficiente se une la simplicidad del tratamiento de esta entidad, bien induciendo el desarrollo folicular apropiado con gonadotropinas¹⁵, bien mediante el empleo de hCG, de progesterona natural o de alguno de sus derivados durante la fase lútea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jones GES. Some newer aspects of management of infertility. *JAMA* 1949;141:1123-9.
2. Speroff R, Glass RH, Kase NG. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 6th ed. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 1999.
3. Jones GS. Luteal phase insufficiency. *Clin Obstet Gynecol* 1972;16:255-73.
4. Wenz AC. Diagnosing luteal phase inadequacy. *Fertil Steril* 1982;37:334.
5. Wenz AC, Kossoy LR, Parker RA. The impact of luteal phase inadequacy in an infertile population. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:937-45.
6. Murphy YS, Arronet GH. Luteal phase inadequacy. Its significance in infertility. *Obst and Gynecol NY* 1970;36:758-60.
7. Jones GS, Delfs E. Endocrine patterns in term pregnancy following abortion. *J Am Med Assoc* 1951;146:1212-4.
8. Olive DL. The prevalence and epidemiology of luteal phase deficiency in normal and infertile women. *Clin Obstet Gynecol* 1991;34:157-66.
9. Tulppala M, Bjorsen UM, Stenman UH, et al. Luteal phase defect in habitual abortion: progesterone in saliva. *Fertil Steril* 1991;56:41-4.
10. Murray MJ, Meyer WR, Zaino RJ, et al. A critical analysis of the accuracy, reproducibility, and clinical utility of histologic endometrial dating in fertile women. *Fertil Steril* 2004;81:1333-43.
11. Gougeon A, Chayny GBN. Morphometric studies of small follicles in ovaries of women at different age. *J Reprod Fertil* 1987;81:433-41.
12. Pelers H. Intrauterine gonadal development. *Fertil Steril* 1976;27:493-504.
13. Edson MA, Nagaraja AK, Matzuk MM. The mammalian ovary from genesis to revelation. *Endocr Rev* 2009 Oct;30(6):624-712.
14. Erickson GB, Macgoffin DA, Hofeditz C. The ovarian androgen producing cells: a review of structure/function relationships. *Endocr Rev* 1985;6:371-84.
15. Goodman AL, Hodgen GD. The ovarian triad of the primate menstrual cycle. *Recent Prog Horm Res* 1983;39:1-14.
16. Ryan KJ, Petro Z. Steroid biosynthesis by human ovarian granulosa and thecal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1966;20:46-57.
17. Bjersing L. On the morphology and endocrine function of granulosa cells of ovarian follicles and corpora lutea. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1967;125:5-24.
18. Fritz MA, Speroff L. The endocrinology of the menstrual cycle. The interaction of folliculogenesis and neuroendocrine mechanisms. *Fertil Steril* 1982;38:509-22.
19. Hodgen GD. The dominant follicle. *Fertil Steril* 1982;38:281-97.

20. Csapo AI, Pulkkinen MO, Rutter B, et al. The significance of the human corpus luteum in pregnancy maintenance. *Am J Obstet Gynecol* 1972;112:1061-7.
21. Netter FH. *Sistema reproductor*. Tomo 2. Ed. Salvat. Barcelona, 1990.
22. Balasch J, Jové IC, Márquez M, et al. Early follicular phase follicle stimulating hormone treatment of endometrial luteal phase deficiency. *Fertil Steril* 1990;54:1004-7.
23. Younis JS, Ezra Y, Sherman Y, et al. The effect of estradiol depletion during the luteal phase on endometrial development. *Fertil Steril* 1994;62:103-7.
24. Menstrual Function. Luteal-Phase Deficiency in Relation to Weight Changes and Dieting. *Clinic Obstetr Gynecol* 1991;34:191-7.
25. Schweiger U, Laessle R, Schweiger M, Herrmann F, Riedel W, Pirke KM. Caloric intake, stress, and menstrual function in athletes. *Fertil Steril* 1988 Mar;49(3):447-50.
26. Pirke KM, Schweiger U, Strowitzki T, Tuschl RJ, Laessle RG, Brooks A, et al. Dieting causes menstrual irregularities in normal weight young women through impairment of episodic luteinizing hormone secretion. *Fertil Steril* 1989 Feb;51(2):263-8.
27. Hamilton CJC, Jaroudi KA, Sieck UV. The value of luteal support with progesterone in gonadotropin-induced cycles. *Fertil Steril* 1993;60:786-90.
28. Soliman S, Daya S, Collins J, Hughues ES. The role of luteal phase support in infertility treatment: a meta analysis of randomized trials. *Fertil Steril* 1994;61:1068-76.
29. Van Steirteghem A, Smits J, Camus M, et al. The luteal phase after in vitro fertilization and related procedure. *Hum Reprod* 1988;3:161-4.
30. Daya S. Efficacy of progesterone support in the luteal phase following in vitro fertilization and embryo transfer. Meta analysis of clinical trials. *Hum Reprod* 1988;3:371-4.
31. Gibson M, Nakajima ST, Blackmer KM. Repeated assessment of luteal function in infertile women (abstract 143-495). San Francisco: Annual Meeting of the American Fertility Society; 1989.
32. Bulletti C, De Ziegler D, Polli V, et al. Uterine contractility during the menstrual cycle. *Hum Reprod* 2000;15(1):81-9.
33. Smits J, Devroey P, Camus M, et al. The luteal phase and early pregnancy after combined GnRH agonist/hMG treatment for superovulation in IVF or GIFT. *Hum Reprod* 1988;3:585-90.
34. Kolibianakis EM, Schultze-Mosgau A, Schroer A, Van Steirteghem A, Devroey P, Diedrich K, et al. A lower ongoing pregnancy rate can be expected when GnRH agonist is used for triggering final oocyte maturation instead of HCG in patients undergoing IVF with GnRH antagonists. *Hum Reprod* 2005 Oct;20(10):2887-92.
35. Humaidan P, Papanikolaou EG, Tarlatzis BC. GnRH to trigger final oocyte maturation: a time to reconsider. *Hum Reprod* 2009;24:2389-94.
36. Humaidan P. Luteal phase rescue in high-risk OHSS patients by GnRH α triggering in combination with low-dose HCG: a pilot study. *Reprod Biomed Online* 2009;18(5):630-4.
37. Mahmood TA, Templeton A. Luteal phase after oocyte recovery in a spontaneous cycle. *Fertil Steril* 1991;55(1):86-9.
38. Shoupe D, Mishell DR, Lacarra M, et al. Correlation of endometrial maturation with four methods of estimating day of ovulation. *Obstet Gynecol* 1989;73:88-95.
39. Noyes RW, Hertig AT, Rock J. Dating the endometrial biopsy. *Fertil Steril* 1950;1:3-5.
40. Noyes RW, Haman JO. Accuracy of endometrial dating. Correlation of endometrial dating with basal body temperature and menses. *Fertil Steril* 1953;4:504-17.
41. Scott RT, Snyder RR, Strickland DM, Tyburski CC, Bagnall JA, Reed KR. The effect of interobserver variation in dating endometrial histology on the diagnosis of luteal phase defects. *Fertil Steril* 1988;50:888-92.
42. Li TC, Cooke ID. Evaluation of the luteal phase. *Hum Reprod* 1991;6:484-99.
43. Castelbaum AJ, Wheeler J, Coutifaris CB, Mastroianni Jr L, Lessey BA. Timing of the endometrial biopsy may be critical for the accurate diagnosis of luteal phase deficiency. *Fertil Steril* 1994;61:443-7.
44. Johannisson E, Landgren BM, Rohr HP, Diczfalusy E. Endometrial morphology and peripheral hormone levels in women with regular menstrual cycles. *Fertil Steril* 1987;48:401-8.
45. Davis OK, Berkeley AS, Naus GJ, et al. The incidence of luteal phase defect in normal, fertile women, determined by serial endometrial biopsies. *Fertil Steril* 1989;51:582-6.
46. Balasch J, Vanrell JA, Creus M, et al. Endometrial biopsy for diagnosis of luteal phase deficiency. *Fertil Steril* 1985;44:669-701.
47. Balasch J, Fábregues F, Creus M, et al. The usefulness of endometrial biopsy for luteal phase evaluation in infertility. *Hum Reprod* 1992;7:973-7.