

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS**

**EMBARAZO TEMPRANO Y BIOPSIA ENDOMETRIAL  
EN EL MISMO CICLO DE LA CONCEPCION**

**(Revisión de cuatro años)**

**ENRIQUE OSWALDO MORALES MAYEN**

**GUATEMALA, AGOSTO DE 1981.**

## CONTENIDO

- 1.- INTRODUCCION
- 2.- OBJETIVOS
- 3.- MATERIAL Y METODOS
- 4.- REVISION BIBLIOGRAFICA

Generalidades.

Correlación entre ciclo ovárico y ciclo endometrial.

Biopsia de endometrio.

Evaluación de biopsia de endometrio en el mismo ciclo de la concepción.

Biopsia de endometrio en el ciclo - de la concepción.

Biopsia de endometrio en la fase lutea durante el mismo ciclo de con - cepción.

Biopsia de endometrio en defectos - de fase luteínica.

- 5.- PRESENTACION DE LA INVESTIGACION
- 6.- ANALISIS DE RESULTADOS
- 7.- CONCLUSIONES
- 8.- RECOMENDACIONES
- 9.- BIBLIOGRAFIA

## INTRODUCCION

El presente estudio se efectuó con el propósito de dar a conocer los resultados obtenidos en la clínica de Fertilidad de la consulta externa de Ginecología del Hospital General San Juan de Dios en lo que respecta a la toma de muestras de endometrio por medio de biopsia; poniendo mayor énfasis en aquel endometrio en el cual existía un embarazo temprano cuyo diagnóstico era desconocido para el cirujano que efectuó la biopsia, ya que la fecundación había sucedido en el mismo ciclo, aproximadamente ocho días antes que se efectuara la biopsia y a pesar de que hubo manipulación del útero y el endometrio no se reportaron pérdidas para el huevo recientemente fecundado. Lo anteriormente mencionado se logró mediante la obtención de la muestra en un momento del ciclo que no representó riesgo para el producto de la concepción, ya que se efectuó la biopsia poniendo en práctica la técnica y el momento ideal más inocuo para el producto de la concepción.

Para la elaboración de la presente investigación se llevó a cabo la revisión de los 4 casos presentados, como una recopilación de 4 años de estar efectuando biopsias de endometrio en pacientes infértiles. Esperando que con el presente estudio se ponga al alcance del gremio médico la importancia que representa la toma de muestras de endometrio por medio de biopsia como una parte importante en el estudio de la paciente infértil, ya que mediante este procedimiento se puede detectar cualquier anomalía de la calidad funcional del cuerpo luteo que se manifiesta por la respuesta endometrial de estrógenos y progesterona; y la presencia de endometritis subyacente.

OBJETIVOS

- 1.- Dar a conocer lo importante que es la biopsia de endometrio para detectar los trastornos del cuerpo luteo como una parte básica en el estudio de la paciente infertil.
- 2.- Dar a conocer la incidencia de embarazos - ocurridos durante el mismo ciclo que se -- efectuó la biopsia.
- 3.- Dar a conocer el momento y la técnica ideal para efectuar la biopsia sin riesgo para - el huevo tempranamente fecundado.
- 4.- Dar a conocer los cambios progesteronales según imagen histológica, que ocurren en - el endometrio tanto gestacional como normal.
- 5.- Dar a conocer que el examen histológico -- del endometrio "no" es capaz de diagnosticar embarazo, no obstante esté presente.

MATERIAL Y METODOS

Material no humano:

- 1.- Registros clínicos de las pacientes que fueron motivo del presente estudio. (4)
- 2.- Registros clínicos de pacientes desde - el punto de vista global que asisten a la clínica de Fertilidad. (470)
- 3.- Material quirúrgico utilizado en la toma de la biopsia.
- 4.- Documentos bibliográficos que sirvieron para dar un mayor aporte de carácter - científico a la elaboración del presente estudio.
- 5.- Útiles de escritorio en general.

Material humano:

- 1.- Personal paramédico que tiene a su cargo el control de los registros clínicos
- 2.- Personal que labora en las distintas bibliotecas tanto de la Facultad de Medicina como del INCAP y del IGSS.
- 3.- Médicos y Cirujanos asesor y revisor de la investigación.

- 4.- Profesionales patólogos que tuvieron a su cargo la revisión de las muestras de biopsia.
- 5.- Persona encargada de efectuar el presente trabajo a máquina.

METODO

Utilizando el método deductivo se hizo un estudio retrospectivo de un período de 4 años -- comprendido de Mayo de 1977 al mes de Abril de 1981; se mencionan cuatro casos de pacientes infértiles que concibieron durante el mismo ciclo que se les efectuó la biopsia; se revisaron en la unidad de Fertilidad un número de cuatrocientas setenta historias clínicas de pacientes que se les había efectuado biopsia de endometrio, entre las cuales estaban los cuatro casos mencionados en la investigación. Seguidamente se revisaron las cuatro papeletas de las pacientes en el archivo del hospital para establecer: edad, paridad, grupo étnico, lugar de nacimiento, tipo de infertilidad, evolución de la infertilidad, antecedentes ginecobstétricos de importancia, fecha del ciclo que se tomó la biopsia, otros estudios de infertilidad, reportes de patología, complicación durante el embarazo, vía de resolución del embarazo. En algunas papeletas se encontraron datos insuficientes pero personalmente se resolvió el problema con el médico jefe que tiene a su cargo dicha unidad. Seguidamente se procedió a investigar la literatura existente relacionada con el presente estudio y así darle un mayor aporte de carácter científico. Y por último se llevó a cabo la tabulación de los distintos parámetros.

### GENERALIDADES

Muchos de los métodos empleados hasta el momento para detectar ovulación son poco fidedignos o laboriosos para el empleo clínico. La creación de nuevas técnicas de mediciones hormonales ha dado por resultado métodos más exactos para detectar y predecir la ovulación. La única prueba directa de la ovulación es el embarazo, o recuperar el óvulo de la trompa de Falopio. Las demás pruebas son indirectas o presuntivas. Entre los métodos más prácticos para valorar la ovulación podemos mencionar: medición y registro de la temperatura corporal basal, examen diario de los frotis de material vaginal (citología vaginal), cambios macroscópicos y microscópicos característicos del moco cervical, presencia de algunas enzimas en el moco cervical (fosfatasa alcalina), signos de cambios secretorios de la biopsia de endometrio durante la última parte de la fase lútea, incremento en el nivel de hormona luteinizante a mitad del ciclo por radioinmunoanálisis, niveles de progesterona en suero y pregnandiól en orina, niveles de estrógenos urinarios.

La presente investigación hace mayor énfasis en la biopsia de endometrio como un estudio para determinar la calidad del endometrio capaz de anidar un huevo recientemente fecundado, al mismo tiempo es un método diagnóstico si ha ocurrido o no la ovulación.

Entre los métodos diagnósticos para identi  
ficar los factores uterinos como causa de infer  
tilidad se encuentra la obtención de muestras -  
de endometrio por medio de biopsia, raspado y -  
por aspiración, pero solo mencionaremos la biop  
sia.

CORRELACION ENTRE CICLO OVA-  
RICO Y CICLO ENDOMETRIAL.

Mucosa uterina o endometrio: respondiendo a los procesos de ovulación, se observan en la mucosa uterina transformaciones cíclicas de --menstruación a menstruación, debido a los estímulos hormonales de los ovarios, que a su vez-- dependen de la función gonadestimulante de la anterohipófisis. El determinismo hormonal del ciclo se realizaría de la siguiente manera: --por el estímulo del factor de maduración foli--cular de la anterohipófisis (gonadotrofina A), se produciría la maduración del folículo en el ovario, que por su teca interna segregaría hor--monas estrogénicas, que a su vez estimularían-- la proliferación del endometrio. La secreción folicular llega al máximo alrededor del 14 día del ciclo; en este momento, debido a la acción inhibitoria que ejerce sobre el lóbulo ante--rior, de la hipófisis, esta elevada producción estrogénica daría lugar a la secreción del fac--tor luteinizante de la anterohipófisis (gonado--trofina B); esta última hormona actuaría produ--ciendo la rotura del folículo, con la forma--ción del correspondiente cuerpo luteo. Este,--por intermedio de la secreción de progesterona provocarfa la fase secretora en el endometrio. Al final del ciclo el tenor elevado de estróge--nos provocarfa una nueva inhibición de la ante--rohipófisis, con la consecuente caída de ambas hormonas. Debido a esta disminución estrógeno--progesterona, el endometrio carente de estímulo, sufrirfa un proceso de necrobiosis, produ--ciéndose la menstruación.

La primera fase de estas modificaciones endometriales comienza en seguida después de las reglas y se extiende hasta el 4 ó 5 día. Es el período de reparación, durante el cual tiene lugar la regeneración del epitelio descamado durante la menstruación. A este sigue el período de proliferación (folicular o estrogénico), con abundantes mitosis celulares del epitelio y estroma; la mucosa aumenta de espesor; existe mayor irrigación sanguínea, y las glándulas del endometrio, hasta ahora en reposo, de forma tubular, presentan imágenes en espiral o en tirabuzón. En su relación con el ciclo ovárico, el final de este período corresponde a la madurez del folículo y a la ovulación.

Al período de proliferación sigue el progesteracional o de secreción (luteínico o foliculoluteínico), de una duración constante, calculada en 14 días premenstruales e independientemente de las variaciones del tiempo del ciclo. El espesor de la mucosa aumenta al doble o triple; las glándulas se hipertrofian, se hacen aún más sinuosas; sus células se vacuolizan, apareciendo en ellas granulaciones de glucógeno y una secreción mucosa que abulta su luz. Las células epiteliales de las glándulas se hacen más voluminosas. Los núcleos son rechazados hacia el polo apical de la célula (hacia la luz de la cavidad uterina). La estroma se edematiza, observándose en ella numerosos leucocitos, y las arteriolas se disponen en forma de espiral.

En el día 22 del ciclo, la mucosa uterina adquiere un franco estado pregrávido o progesta-

cional. En este período los tubos glandulares aumentan su contenido en mucus y glucógeno, toman los contornos característicos de un serrucho, los núcleos se dirigen hacia la región basal de las células, mientras que el glucógeno llena toda la célula.

En consecuencia de esta actividad secretora, se delimitan en la mucosa dos capas bien diferenciadas: la profunda, que es la esponjosa o basal, y la superficial capa compacta o funcional.

Es necesario que el endometrio llegue a este grado de transformación secretora para posibilitar la implantación o anidación del óvulo fecundado. Durante este período secretorio, el folículo de de Graaf que liberó el óvulo llega a toda su madurez luteínica bajo cuyo estímulo hormonal tuvo lugar el proceso progestacional de la mucosa.

Si el óvulo no se ha fecundado, el cuerpo amarillo entra en regresión: sobrevienen hemorragias de la mucosa, que destruyen gran parte de ella, descamándose y expulsándose al exterior, con la aparición de la regla.

## BIOPSIA DE ENDOMETRIO

Las muestras del endometrio para investigar la producción de progesterona por el cuerpo luteo es otro método que da una evidencia indirecta de la presencia o ausencia de ovulación. Los cambios cíclicos en las glándulas endometriales y el estroma, correspondientes a los días del ciclo menstrual fueron clásicamente descritos por Noyes y sus colaboradores. -- Ellos concluyeron que más que cualquier otro método obtenido en ese tiempo, el examen del endometrio durante la fase secretora daría mayor información en relación a ovulación y el grado de cambio progestacional, normalidad y anormalidad del endometrio.

Si uno está interesado en únicamente la presencia o ausencia de ovulación, tanto la temperatura corporal basal o la biopsia de endometrio solamente darán esa información en la mayoría de los casos. En casos raros, sin embargo, la elevación de la temperatura es tan mínima o tan cuestionable que es difícil de interpretar y la adición de la biopsia de endometrio es necesaria para la verificación. Moghissi y un estudio reciente reportó que en aproximadamente un 20% de ciclos ovulatorios demostrados por niveles de progesterona, la temperatura corporal basal no fue eficaz para demostrar ovulación. Algunos otros tienen la experiencia de obtener una muestra de sangre para medir progesterona en el mismo día en que se hace la biopsia de endometrio, de preferencia en el lapso central de la fase luteínica. La correlación del nivel de progesterona en suero

y la imagen histológica del endometrio, puede tener mayor importancia que cualquiera de estas pruebas solas. Así pues una investigación de la cualidad de la función del cuerpo luteo como se manifiesta por la respuesta endometrial de estrógenos y progesterona es una parte importante del estudio de la infertilidad.

La biopsia de endometrio no es útil para predecir el momento exacto de la ovulación, - ya que se ha demostrado que pueden haber diferencias de dos a tres semanas en la ovulación de diversas mujeres y salvo los estudios diarios de niveles de hormona luteinizante en suero podrían constituir una predicción del momento de la ovulación.

#### FECHA DEL CICLO PARA TOMAR LA BIOPSIA

Existe controversia de cuándo o en qué momento del ciclo es el mejor momento para tomar la biopsia de endometrio. Para un simple Sí o No diagnosticar ovulación, cualquier momento en la fase lutea es satisfactorio, pero la mejor evaluación de la maduración total del endometrio es lo más cercano al inicio de la menstruación. Se recomienda entonces que se debe realizar la biopsia durante las 24 horas que preceden al flujo menstrual. Se sostiene que en este momento el endometrio es difícil de leer pero muchos patólogos no tienen dificultad. La desventaja en el tiempo de esta biopsia es que el médico deberá estar accesible los 7 días de la semana; en un esfuerzo

debe evitar de evadir esta inconveniencia, algunos médicos recomiendan realizar esta biopsia - rutinariamente el primer día del flujo menstrual exceptuando los fines de semana. Para -- aquellas pacientes cuyas menstruaciones principian en los fines de semana, la biopsia puede -- ser programada el siguiente mes para los días -- menstruales menos 1 o menos 2. El peligro de -- comprometer un embarazo es aparentemente mínimo. Aquellas pacientes con deficiencia de fase lutea como causa de infertilidad, se les debe de efectuar la biopsia en la fase lutea tardía, es decir, al final del ciclo para poder detectar -- dicha anomalía.

Otros especialistas en infertilidad recomiendan que la biopsia debe ser realizada en el día 19 del ciclo aproximadamente. Esto evita -- lesiones al huevo fertilizado, debido a que la implantación no ha ocurrido todavía. La fecha del endometrio debe correlacionar restando de -- 28 el número de días que preceden a la menstruación. Mientras esto parece ser una medida lógica, es posible que el cuerpo luteo pueda tener una función normal la primera parte de la vida-media, y producir una cantidad deficiente de -- progesterona en la mitad tardía. El endometrio secretor del día 20 puede ser normal para su -- tiempo pero la deficiencia no se verá sino cuando se desarrolle más tarde en el ciclo.

#### TECNICA DE BIOPSIA ENDOMETRIAL

Una biopsia de endometrio puede efectuarse con una cureta de succión rígida tipo Novak, o-

una maleable tipo Meigs. La ventaja de la cureta maleable es que puede efectuarse la biopsia de conformidad con la posición del útero. Si bien el test es un procedimiento de oficina, la paciente usualmente siente algo de dolor. Se debe llevar a cabo un examen pélvico preliminar para determinar o precisar la posición del útero. El cérvix se expone, el exocérvix y el orificio externo se limpian con un antiséptico. La posición del útero se confirma con una sonda uterina y la cureta se debe doblar o moldear conforme esta posición. La cureta de biopsia se pasa a través del orificio interno hasta el fondo del útero sobre la pared anterior y se remueve la cureta, ya tomado el tejido con la cureta se coloca en un fijador para enviarlo al patólogo. Generalmente no se usa tenáculo cervical, pero cuando hay dificultad para pasar debido a una angulación aguda o a algún grado de estenosis cervical es útil el tenáculo. En estos casos es probablemente mejor agregar un bloqueo paracervical.

BIOPSIA ENDOMETRIAL EN EL CICLO DE CONCEPCION

La biopsia de endometrio se usa comunmente como procedimiento diagnóstico durante la evaluación de infertilidad. Debido a que el espécimen de biopsia es obtenido usualmente durante la fase secretoria del ciclo menstrual siempre existe la posibilidad de obtener una muestra durante el ciclo de concepción. Rosenfeld y García de la Universidad de Pensilvania, encontraron que a un grupo de pacientes que se les efectuó biopsia de endometrio en el ciclo de concepción el final del embarazo fue mejor que el que frecuentemente se esperaba para pacientes infértiles, implicando un efecto terapéutico de la biopsia endometrial. Ellos mencionan que la biopsia de endometrio durante el ciclo de concepción no parece tener efectos adversos sobre el embarazo temprano. Es usualmente más conveniente obtener la muestra durante una visita programada en la mitad de la parte tardía de la fase secretora más que tener que decirle a la paciente que regrese al inicio de la menstruación.

El riesgo de anormalidades en un huevo recientemente implantado por una biopsia de endometrio en la fase lutea media o fase lutea tardía, ha sugerido varias pruebas para describir las formas específicas del endometrio en un embarazo temprano. Karrow en 1971 indicó que el endometrio embarazado presenta formación de vacuola basal persistente en los días 25-26, una reacción predecidual menos compacta sobre el día 23, edema del estroma que persiste en los -

días 24 ó 25, células deciduales más grandes y una falta de infiltración decidual por polimorfos sobre el día 26. Al mismo tiempo se describen como características de hiperplasia gestacional: la persistencia de secreción y edema, retraso de predecidualización e infiltración de la predecidua. El endometrio de la fase lutea puede ser reconocido fácilmente en un espécimen de biopsia y al mismo tiempo reducirá considerablemente el riesgo de disturbios en la implantación.

Si la concepción ocurre, los cambios histológicos progresivos del endometrio no embarazado se alteran. Específicamente hay hallazgos histológicos más temprano tales como: formación de vacuola basal, secreción glandular activa y edema del estroma; son persistentes más que un pico (ascenso y descenso) como en el endometrio no embarazado. Además los hallazgos histológicos ya descritos no se desarrollan. Si bien los criterios morfológicos diagnósticos para endometrio gestacional temprano han sido establecidos por varios investigadores similarmente los patólogos han sido incapaces de diagnosticar embarazo antes del día 28 del ciclo menstrual por exámenes histológicos exclusivamente.

En un grupo de pacientes que fueron estudiadas en la sociedad americana de Fertilidad, se les asignó una fecha histológica más temprana que el día de la biopsia, y esta discrepancia ha sido observada por otros y ocurre a causa de que el endometrio gestacional está aso-

ciado con persistencia de características morfológicas tempranas en endometrio no embarazado.- Los hallazgos histológicos de endometrio gestacional son observados por el día 21 del ciclo.- Sin embargo, la persistencia de las características histológicas más tempranas tales como vacuolas subnucleares sugieren que después de la concepción in vivo, el endometrio puede ser -- afectado antes de la implantación o antes de -- los cambios detectables en progesterona sérica o en niveles de gonadotropina corionica humana. La dificultad de mantener un huevo fertilizado in vitro que es transferido al útero puede relacionarse con falta de este efecto temprano sobre el endometrio.

BIOPSIA DE ENDOMETRIO EN LA FASE  
LUTEA EN EL CICLO DE CONCEPCION

Si ocurre la fertilización e implantación del huevo, los cambios glandulares y estromales encontrados en el endometrio permiten un diagnóstico de embarazo, aún cuando ningún elemento trofoblástico esté presente en el tejido, y la paciente no pueda tener retraso en el período menstrual. Estos cambios (hiperplasia glandular debido a sobreestimulación de las glándulas, probablemente por ambos: estrógenos y gonadotropinas) principian en el día 21, llegando a ser obvios en el día 23 ó 24, y son bien definidos en el día 27 ó 28 del ciclo.

El trauma endometrial algunas veces parece ayudar más exitosamente a la persistencia que al trastorno del embrión temprano, esto puede ser actualmente de valor terapéutico. En una clínica de infertilidad preconceptual de U.S.A. ocurren más embarazos en el ciclo que se hicieron las biopsias de endometrio que en otros ciclos. Una reacción decidua presumiblemente -- fue inducida por la vascularidad aumentada debido a la irritación de la biopsia. Algunos autores tienen el concepto de que la biopsia de endometrio en la fase lutea, tiene posibles beneficios terapéuticos sobre el embarazo existente.

En una evaluación de infertilidad, la biopsia de endometrio es mejor tomarla en los días 23-24 del ciclo. La persistencia de hiperplasia glandular en la presencia de un estroma que muestra congestión activa, edema y reacción pre

decidual, es patognomónico de embarazo temprano, sea que el huevo esté implantado o no lo esté.

BIOPSIA DE ENDOMETRIO EN DEFECTOS  
DE FASE LUTEINICA

En 1949 Jones, después de revisar a fondo - un grupo de pacientes infecundas, cuyo problema - no guardaba relación con factores anatómicos o - del varón, señaló que la biopsia de endometrio - era el método diagnóstico más satisfactorio para - detectar si la fase luteínica es inadecuada o -- normal, en comparación con las mediciones de la - temperatura corporal basal y el nivel de pregnan - diol en orina. Unos 30 años después de su des-- cripción inicial se acepta cada vez más que el - defecto de fase luteínica es una causa de infe-- cundidad, aborto oculto y aborto frecuente o ha - bitual.

Noyes propuso que el diagnóstico de defecto de fase luteínica podía hacerse sólo si el desarrollo endometrial tenía un retraso de dos días - en relación con la fecha calculada tomando como - base la ovulación y el comienzo de la menstrua-- ción. Sugirió además que por lo menos dos biop - sias debieran confirmar esta anomalía, y para la - valoración histológica apropiada había que tomar - una muestra de endometrio en la parte alta del - fondo del útero porque la respuesta del segmento - inferior uterino a la progesterona no es típico. - En un 3% a 5% de las mujeres infértiles existe - un defecto de fase luteínica, pero hay tres gru - pos que lo demuestran con mayor frecuencia y - - son: mujeres con aborto habitual, mujeres que re

ciben tratamiento con citrato de clomifeno, y mujeres mayores de 35 años de edad.

Desde el punto de vista práctico suele ser más fácil, más repetible y tal vez menos caro diagnosticar el defecto de fase lútea en base a la medición de la producción insuficiente de progesterona, demostrada por el cuadro histológico del endometrio, empleando el criterio de Noyes y colaboradores para fijar la fecha de secreción.

El tejido endometrial tiene como requisito que debe ser tomado en dos o tres días antes del período menstrual esperado, a juzgar por las gráficas de temperatura corporal, sus antecedentes o el conocimiento exacto de la fecha en que ocurrió la ovulación. El tejido obtenido durante o después de la menstruación es inadecuado, dado que el grado de la infiltración leucocítica y respuesta decidual debajo de la cápsula son los factores que rigen la fecha después del día óptimo para la secreción, que es el vigésimo quinto. La cápsula está tan disgregada y alterada en las primeras fases de la menstruación, que el tejido obtenido después de que comienza la hemorragia suele ser inadecuado. La biopsia de endometrio efectuada en el momento de la implantación que correspondería a los días 21 ó 22 -- del ciclo menstrual óptimo, apenas reflejaría la capacidad de síntesis de progesterona por parte del cuerpo amarillo porque el endometrio se ha expuesto a esta hormona en un máximo de siete días únicamente. Si se pretende-

emplear la biopsia de endometrio para valorar la producción de progesterona debe tomarse el tejido lo más cerca posible de la fecha calculada de la menstruación, para así reflejar toda la actividad lútea. El tejido endometrial se toma adecuadamente de la superficie anterior o posterior del endometrio, y del fondo y no debe ser del segmento inferior, el fragmento debe tener como mínimo dos centímetros de longitud y ser abundante. Como mínimo se necesitan dos muestras por separado para establecer el diagnóstico, y el informe del patólogo deberá de ser en un intervalo de 48 horas para ser interpretado. Para hacer el diagnóstico de defecto de fase lútea la fecha de biopsia debe ser dos días o más anterior a la fecha esperada con base en el siguiente período menstrual, y este dato se obtendrá cuando menos en dos ciclos menstruales distintos. La asignación de fechas del endometrio depende del comienzo del siguiente período menstrual, y el diagnóstico y la asignación no guardan relación con el comienzo del período menstrual anterior, y con fines prácticos, con el momento de la ovulación, que es imposible de identificar con exactitud. Las pacientes algunas veces preguntan si la toma del tejido endometrial para la biopsia a finales de la fase lútea impedirá la implantación del huevo y el embarazo temprano, sin embargo esto no ha ocurrido así. La biopsia de endometrio hecha durante el ciclo de concepción no suele mostrar un cuadro particularmente distinto del esperado, la amenorrea indica la posibilidad del embarazo temprano. Las biopsias efectuadas durante el ciclo de concepción han sido analizadas y se han comprobado

do resultados del embarazo. No se ha observado mayor aumento en la frecuencia de aborto, - premadurez o defecto congénito.

PRESENTACION DE LA INVESTIGACION

"EMBARAZO TEMPRANO Y BIOPSIA DE ENDOMETRIO  
EN EL MISMO CICLO DE LA CONCEPCION"

En un período comprendido de cuatro años - desde el mes de Mayo de 1977, al mes de Abril - del presente año, se efectuaron un total de cuatrocientas setenta (470) biopsias de endometrio en la clínica de Fertilidad del Departamento de Ginecología del Hospital General San Juan de -- Dios; todas las biopsias se tomaron en la con-- sulta externa y las pacientes continuaron ambu-- latorias, no se reportaron ingresos hospitala-- rios, no hubo complicación atribuible a las - - biopsias y todas las pacientes toleraron acepta-- blemente el procedimiento. En una forma estandarizada se tomaron las biopsias de la pared anterior del fondo del útero con una cureta de -- Novak, luego se fijó la muestra en una solución de Formol al 10% para enviarlas al Departamento de Patología del mismo Hospital. De estas 470- biopsias, se encontraron un total de 4 pacien-- tes a quienes se les había efectuado la biopsia durante el mismo ciclo de la concepción, pero - el embarazo temprano era desconocido para el ci-- rujano que efectuó la biopsia, ya que el embara-- zo había ocurrido tan solo ocho días antes de - efectuar la biopsia aproximadamente.

Si ocurre la fecundación, los cambios histológicos progresivos del endometrio no embarazado se afectan, específicamente hallazgos histológicos más temprano tales como formación de vacuola basal, secreción glandular activa y ede

ma del estroma son persistentes más bien que un ascenso y descenso. Además los hallazgos histológicos tardíos no se desarrollan, la formación predecidual es menos compacta y la infiltración por leucocitos polimorfonucleares está ausente.

Según se describió por Karrow en 1971, -- propuso que el endometrio embarazado presenta formaciones de vacuola basal persistente en -- los días 25-26, una reacción predecidual menos compacta sobre el día 23, un edema estromal -- más duradero, primera aparición de glándulas -- en helecho sobre el día 23, edema del estroma -- que persiste en los días 24 ó 25, células deci -- duales más grandes y una infiltración decidual por polimorfonucleares sobre el día 26 ausen -- te. Los hallazgos histológicos de endometrio -- gestacional son observados por el día 21 del -- ciclo. Sin embargo, la persistencia de las ca -- racterísticas histológicas más tempranas tales como vacuolas subnucleares sugieren que des -- pués de la concepción in vivo, el endometrio -- puede ser afectado antes de la implantación o -- antes de los cambios detectables en progesterona sérica o en niveles de gonadotropina corio -- nica humana. La dificultad de mantener un hue -- vo fertilizado in vitro que es transferido al -- útero puede relacionarse con falta de este -- efecto temprano sobre el endometrio.

En el presente estudio, estas 4 pacientes esperaban su sangrado menstrual en una fecha -- determinada, pero no se hizo presente deducién -- dose que probablemente había un embarazo tem -- prano. La fecha del ciclo sobre la cual se --

efectuaron las biopsias estaba comprendida entre los días 23 y 27 del ciclo (ver Cuadro No. 15); hubo una paciente que se le efectuó en el día 32 del ciclo, pero la razón fue porque tenía ciclos de 35 días, también se tomó muy en cuenta la fecha del próximo período menstrual (historia menstrual previa). En su mayoría las biopsias se obtuvieron en la fase lútea media y tardía. A partir del momento que las pacientes no presentaron su menstruación, se tuvo un período de espera prudencial de más o menos 15 a 20 días, es decir después de la fecha que esperaban su menstruación, y al no hacerse presente, se efectuaron test de embarazo en orina a las cuatro pacientes, los cuales fueron reportados como positivos para embarazo, los que se evidenciaron posteriormente con exámenes clínicos seriados, y al ser audible una frecuencia cardíaca fetal por dopler.

De estas 4 pacientes, 2 llegaron a término con su embarazo (ver Cuadro No. 13); una que actualmente se encuentra embarazada con 24 semanas de gestación, teniendo como fecha probable de parto para la segunda semana del mes de Noviembre del presente año; la otra paciente se perdió en su seguimiento cuando tenía 27 semanas de gestación (originaria de un municipio) - ver cuadro No. 9. No se reportaron complicaciones en el transcurso del embarazo en este grupo de pacientes, las cuales tuvieron un seguimiento estricto. (Ver cuadro No. 12).

De las 4 pacientes, 2 llegaron con el antecedente de haber tenido anteriormente embarazos,

una con infertilidad de 4 años, la otra con 3 años de evolución respectivamente. Las otras dos pacientes no habían tenido embarazo previo, una con infertilidad de 4 años y la otra con 8 años de evolución respectivamente. Clasificándose como infertilidad primaria 2 casos, e infertilidad secundaria 2 casos (ver cuadros 2 y 3). Una de las 4 pacientes fue estudiada antes de efectuarle la biopsia; se le efectuó un histerosalpingograma siendo normal; un TPC siendo normal, las otras pacientes no tuvieron estudios previos a la biopsia.

Las biopsias fueron reportadas desde el punto de vista histológico como endometrio secretor, y ningún informe de patología correlacionó con el diagnóstico de embarazo (ver cuadro No. 11).

La incidencia de biopsias de endometrio-obtenidas en el mismo ciclo de la concepción-en este estudio efectuado a nivel nacional en un período comprendido de 4 años, fue de 0.85 %, lo cual es inferior a la incidencia reportada por otros autores en diferentes investigaciones realizadas en el extranjero, así en la Sociedad Americana de Fertilidad reportan una incidencia de 6.2%; la Sociedad de Fertilidad de los Angeles California reporta 2.8%; la Universidad de Pensylvania hizo una revisión de 20 años de experiencias en cuanto a infertilidad y biopsias de endometrio se refiere, encontrando un total de 18 casos de pacientes a quienes se les había efectuado la biopsia de endometrio en el mismo ciclo de la

concepción, este último es similar a la inciden  
cia reportada a nivel nacional.

Como se indicó en estudios mencionados anteriormente (en el extranjero) los especialistas en patología, en general no han sido lo suficientemente capaces de diagnosticar embarazo en las muestras de endometrio tomadas en el mismo ciclo de la concepción. Esta discrepancia - la han observado muchos investigadores y la - - atribuyen probablemente a la asociación de endometrio gestacional con la persistencia de características morfológicas tempranas y ausencia de características tardías en endometrio no embarazado.

Se encontró que el 50% de los casos correspondían a mujeres infértiles comprendidas entre los 25 y los 29 años de edad (ver cuadro No. -- 1). La mitad de los casos fueron reportados como ciclos menstruales irregulares según referencia de las propias pacientes (ver cuadro No.5), y la otra mitad de casos se reportaron como ciclos menstruales normales. La gran mayoría de los casos pertenecían al grupo étnico ladino y eran procedentes de la ciudad capital en un 75% (ver cuadro No. 8), y tan solo una de las 4 pacientes era indígena procedente de un municipio (la que se perdió en su seguimiento). Ninguna de las pacientes fue intervenida quirúrgicamente en lo que se refiere a la infertilidad; antes de haber quedado embarazado (ver Cuadro No. 10). Los 2 embarazos que llegaron a término, - se resolvieron por vía vaginal sin complicaciones (ver cuadro No. 14).

TABULACION DE DATOS

CUADRO No. 1

EDAD DE LA PACIENTE	No. de casos	Porcentaje
20-24 años	1	25%
25-29 años	2	50%
30-34 años	0	
35-39 años	1	25%
40 ó más años	0	
TOTAL	4	100%

CUADRO No. 2

EVOLUCION DE LA INFERTILIDAD	No. de casos	Porcentaje
Menos de 1 año	0	
1-2 años	0	
3-4 años	3	75%
5-6 años	0	
7 ó más años	1	25%
TOTAL	4	100%

CUADRO No. 3

TIPO DE INFERTILIDAD	No. de casos	Porcentaje
Primaria	2	50%
Secundaria	2	50%
TOTAL	4	100%

CUADRO No. 4

CICLOS MENSUALES	No. de casos	Porcentaje
Irregulares	2	50%
Normales	2	50%
TOTAL	4	100%

CUADRO No. 5

PARIDAD	No. de casos	Porcentaje
Primigesta	2	50%
Secundigesta	0	
Multigesta	2	50%
TOTAL	4	100%

CUADRO No. 6

TRATAMIENTO MEDICO	No. de casos	Porcentaje
Sí	0	
Ninguno	4	100%
TOTAL	4	100%

CUADRO No. 7

USO DE CONTRACEPTIVOS	No. de casos	Porcentaje
Sí	1	25%
No	3	75%
TOTAL	4	100%

CUADRO No. 8

GRUPO ETNICO	No. de casos	Porcentaje
Indígena	1	25%
Ladina	3	75%
TOTAL	4	100%

CUADRO No. 9

PROCEDENCIA	No. de casos	Porcentaje
Ciudad Capital	3	75%
Departamental	1	25%
TOTAL	4	100%

CUADRO No. 10

CIRUGIA DE INFERTILIDAD	No. de casos	Porcentaje
Sí	0	
No	4	100%
TOTAL	4	100%

CUADRO No. 11

INFORME DE LA BIOPSIA	No. de casos	Porcentaje
Endome. Secretor	4	100%
Endome. Prolifera	0	0
Endome. Gestación	0	0
TOTAL	4	100%

CUADRO No. 12

COMPLICACIONES DEL EMBARAZO	No. de casos	Porcentaje
Sí	0	0
Ninguna	4	100%
TOTAL	4	100%

CUADRO No. 13

FINALIZACION DEL EMBARAZO	No. de casos	Porcentaje
Prematuro	0	0
A término	2	100%
TOTAL	2	100%

CUADRO No. 14

PARTO POR VIA	No. de casos	Porcentaje
Vaginal	2	100%
Abdominal	0	0
TOTAL	2	100%

CUADRO No. 15

DIA DEL CICLO DE LA BIOPSIA	No. de casos	Porcentaje
22 día del ciclo	2	50%
24 día del ciclo	1	25%
32 día del ciclo	1	25%
TOTAL	4	100%

CONCLUSIONES

- 1.- Actualmente se considera que la biopsia de endometrio es uno de los principales métodos diagnósticos para identificar - los factores uterinos como causa de infertilidad.
- 2.- La mejor evaluación de la maduración total del endometrio se logra efectuando- la biopsia lo más cercano al próximo período menstrual esperado, 24 horas an--tes.
- 3.- En el 20% de los casos, la mínima elevacación de la temperatura corporal basal - no es lo suficientemente confiable para predecir la ovulación.
- 4.- La biopsia de endometrio no proporciona la información acerca del momento exacto en que ocurrió la ovulación.
- 5.- La biopsia efectuada en la fase lutea - media no ayuda a detectar deficiencias- de la producción de progesterona por el cuerpo luteo que sucede en la fase lu--tea tardía.
- 6.- Se debe de efectuar la biopsia de endometrio en la fase lutea tardía cuando - se emplea como test de maduración total del endometrio.

- 7.- No se necesita ningún tipo de anestesia para efectuar la biopsia, ya que el dolor que se puede presentar es aparentemente mínimo y sin importancia.
- 8.- Actualmente se encuentran en estudio pruebas por medio de radioinmunoanálisis para precisar en una forma más fidedigna el momento exacto de la ovulación.
- 9.- Para diagnosticar deficiencia de fase luteínica por medio de biopsia se requieren como mínimo dos biopsias efectuadas en ciclo diferente cada una; y el informe de la imagen histológica debe de ser de dos días o más anterior al esperado.
- 10.- El defecto de fase luteínica es causa de infertilidad, aborto oculto y aborto habitual.
- 11.- La biopsia de endometrio efectuada en el mismo ciclo de la concepción tiene efectos terapéuticos sobre el embarazo.
- 12.- La biopsia de endometrio efectuada en el mismo ciclo de la concepción no tiene riesgo mínimo para el huevo recientemente fecundado.
- 13.- El diagnóstico de endometrio gestacional (embarazo) según la imagen histológica, es muy difícil para los patólogos que tienen a su cargo la evaluación de las muestras.

- 14.- La persistencia de hiperplasia glandular en la presencia de un estroma que muestra congestión activa, edema y reacción predecidual al mismo tiempo; es patognómico de embarazo temprano, ya sea que el huevo esté implantado o no lo esté.
- 15.- A nivel nacional la biopsia de endometrio se efectúa con la cureta tipo Novak, sin embargo se puede hacer con cualquier cureta siempre y cuando ésta se encuentre en manos experimentadas.
- 16.- No se reportaron complicaciones atribuibles a la biopsia (curetaje) como: perforaciones uterinas, hemorragias, hospitalizaciones etc.
- 17.- Algunos de los datos que nos sirvieron para la elaboración del presente trabajo estaban incompletos y algunos ausentes en los registros clínicos.
- 18.- En nuestro estudio la biopsia de endometrio se interpretó como un test de ovulación además de utilizarse como un test de maduración del endometrio.
- 19.- La incidencia de embarazo temprano en el mismo ciclo de la biopsia fue de 0.85%; lo cual es inferior a otros reportes en el extranjero.

- 20.- La mujer infértil en promedio consulta después de tres años de tener dificultad para concebir, y a una edad comprendida entre los 25 y 29 años.
- 21.- La mayoría de las pacientes residían en la ciudad capital, y tan solo una de ellas residía en un municipio (la que se perdió en su seguimiento).
- 22.- Una de las cuatro pacientes tenía el antecedente de haber tomado contraceptivos orales por un año, atribuyéndoles la causa de la infertilidad.
- 23.- Ninguna de las pacientes, recibieron tratamiento médico relacionado con la infertilidad como por ejemplo: citrato de clomifeno progesterona, estrógenos-etc.
- 24.- Algunos de los informes de patología únicamente nos dan un margen de interpretación de un día.
- 25.- Durante el control pre-natal de las cuatro pacientes no se reportaron complicaciones que pudieran comprometer el producto de la concepción.

RECOMENDACIONES

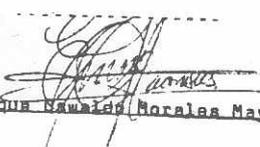
- 1.- Efectuar biopsia de endometrio a toda - paciente que tenga dificultad para concebir, aborto habitual, aborto oculto o sub-clínico.
- 2.- Efectuar la biopsia de endometrio en el momento más cercano que precede a la -- menstruación, idealmente en las 24 ho-- ras que anteceden al sangrado menstrual esperado.
- 3.- Efectuar dos biopsias de endometrio, ca da una en diferente ciclo, cuando hay - sospecha de la presencia de fase luteí- nica deficiente.
- 4.- Emplear cualquier tipo de cureta de - - biopsia, y no regirse por un solo tipo- de cureta.
- 5.- Deben de efectuársele estudios de infer- tilidad cuanto antes a toda paciente in fértil, ya que mientras más tiempo pase el pronóstico es más sombrío.
- 6.- Los informes de patología en cuanto a - fecha histológica se refiere, deberán - de ser en un intervalo de 48 horas para poder interpretarse.
- 7.- A los médicos patólogos refinar los co- nocimientos histológicos de muestras de endometrio.

- 8.- Efectuar una anamnesis completa para no tener dificultad en la recopilación de datos en investigaciones posteriores.
- 9.- Cuando se efectúe biopsia de endometrio como test de ovulación, sea conjuntamente con otro test así como registro diario de la temperatura corporal basal, o niveles de progesterona sérica.
- 10.- Dar una mayor motivación a la pareja infértil para que asistan con regular frecuencia a la clínica de fertilidad, y así cumplir las indicaciones médicas lo más acertadamente posible.
- 11.- Una automotivación al gremio médico para adquirir mejores conocimientos en cuanto a la infertilidad se refiere.
- 12.- Crear a nivel nacional más clínicas o unidades de Fertilidad ya que existen hasta el momento un escaso número de ellas.
- 13.- Tomar el tejido endometrial de la pared anterior o posterior del fondo uterino y no de la pared lateral ni del segmento.
- 14.- Evadir los fines de semana como excusa para no efectuar la biopsia, en el caso que el próximo período menstrual comience el día lunes, se debe efectuar la biopsia el día domingo.

BIBLIOGRAFIA

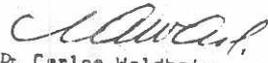
- 1.- "BIOPSY ENDOMETRIAL". American Society Fertility. 1978.
- 2.- "ENDOMETRIAL BIOPSY IN THE LUTEAL PHASE OF THE CICLE OF CONCEPTION". Fertil & Steril. 22:482-495: August 1971. Investigación efectuada por Karrow, Gentry, Skeels and Fayne, En los Angeles California.
- 3.- "ENDOMETRIAL BIOPSY IN THE LUTEAL PHASE" Acta Obst. Et Gynee; Scandinav. Vol 50 Sep. 13, 1971.
- 4.- "EVALUATION OF ENDOMETRIAL BIOPSY IN THE CICLE OF CONCEPTION". Int. J. Fertil 18220-225; 1973. Investigación efectuada por Arronet, Bergouist, Parekh, Latour and Marshall; de la Universidad de McGill.
- 5.- "ENDOMETRIAL BIOPSY IN THE CICLE OF CONCEPTION". Fertility, Sterility, 26:100 88-1093 November 1975.
- 6.- "ANALYSIS OF ENDOMETRIUM OF 1,000 STERILE WOMEN". Hiroshi and Nakamura, Jan - J. Fertility & Sterility 1971, 16:9
- 7.- "THE LUTEAL PHASE DEFECT". Fertil Steril 27:35', 1976. Jones G.S.

- 8.- "A COMPARATIVE HISTOLOGIC STUDY OF THE UTEROTUBAL JUNCTION IN THE RABBIT, -- RHESUS MONKEY AND HUMAN FEMALE. Am.- J. Obstet Gynecol. 101:417, 1968.
- 9.- "DATING THE ENDOMETRIAL BIOPSY". Fer-- til Steril 1:3, 1950. Noyes RW, Her-- ting At, Rock J.
- 10.- "THE INADEQUATE LUTEAL PHASE". Am J. Obstet Gynecol. 83:363, 1962. Moszko wski E, Woodruff JD, Jones Ges.
- 11.- "UNIFORMITY OF SECRETORY ENDOMETRIUM" Obstet. Gynecol. 7:221. 1956. Noyes RW.
- 12.- "LUTEAL PHASE DEFECTS IN THE RESHUS - MONKEY: THE SIGNIFICANCE OF SERIUM -- FSH: LH RATIOS" J. Clin Endocrinol Me tab; 43:1261, 1976 Wilks Jw, Hodgen - Gd, Ross Gt.
- 13.- "BIOPSY ENDOMETRIAL DURING CICLE OF - CONCEPTION". American Society Fertili ty. 1976.
- 14.- "CLINICAS OBSTETRICAS Y GINECOLOGICAS DE NORTEAMERICA" Volumen I, 1979. Con ceptos actuales sobre infecundidad.
- 15.- "CORRELACION ENTRE CICLO OVARICO Y CI CLO ENDOMETRIAL". Obstetricia de Sch warckz
- 16.- TRATADO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA- DE Pitkin, 1976.

  
Dr. Enrique Samalá Morales Mayán

  
Dr. Aroldo López Villagran  
Asesor.

  
Dr. Luis Felipe García R.  
Revisor.

  
Dr. Carlos Waldheim  
Director de Fase III

  
Dr. Jaime Gómez  
Secretario

Vo. Bo.

  
Dr. Carlos Waldheim  
Decano.