

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a large circular emblem. It features a central figure of a seated man in a crown, flanked by two lions. Above the figure is a shield with a cross and a crown. Below the figure is a banner with the text 'ULTRA'. The seal is surrounded by the Latin motto 'CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA COACTEMULENSIS INTER CETERAS ORBIS' and the year '1690'.

METODOS DIAGNOSTICOS PARA EL FACTOR  
OVULATORIO

(Revisión de biopsia endometriales en 4  
años en el Hospital General "San  
Juan de Dios)".

ADALBERTO RENE LOPEZ MORALES

Guatemala, Octubre 1981

# PLAN DE TESIS

- I. INTRODUCCION
- II. OBJETIVOS
- II. MATERIAL Y METODOLOGIA
- IV. GENERALIDADES
  - A. ASPECTOS DEL CICLO MENSTRUAL
    - Fisiología Endocrina
    - a. Factor de liberación hipotalámico
    - b. Gonadotropinas
    - c. Esteroides ováricos
  - B. CICLO MESNTRUAL NORMAL
    1. Ovulación
    2. Signos y Sistemas de la Ovulación
  - C. DETERMINACION DE LA PRESENCIA O AUSENCIA DE OVULACION
    1. Moco Cervical y Cuello Uterino
    2. Temperatura Basal del Cuerpo Corporal.
    3. Medición de Progesterona en Plasma y Prognandiol en orina.
    4. Biopsia de Endometrio
      - a. Estructura endometrial
      - b. Fisiología endometrial
      - c. Tiempo de toma de la Biosia endometrial
      - d. Técnica de toma de la muestra
      - e. Histología esperada
- V. PRESENTACION Y ANALISIS DE RESULTADOS
- VI. CONCLUSION
- VII. RECOMENDACIONES
- VIII. BIBLIOGRAFIA

## I. INTRODUCCION

El presente trabajo a realizar versa sobre el estudio y revisión de los métodos diagnósticos para detectar el factor ovulatorio en la ayuda de la pareja infértil.

Cabe esperar además, un gran interés en este trabajo por la influencia adversa que juega la infertilidad en el bienestar de la pareja y los problemas psicológicos que ésta trae.

Se darán en el informe las distintas recomendaciones que diferentes autores proponen para el logro del diagnóstico de ovulación y especialmente en este trabajo se hará énfasis en el uso de la Biopsia Endometrial, tomando en cuenta que es el método seguido en la Clínica de infertilidad del Hospital S<sub>a</sub>n Juan De Dios.

## II. OBJETIVOS

- 1.- Revisar las técnicas actuales existentes para detectar la ovulación.
- 2.- Ampliar nuestros conocimientos de técnica de la Biopsia Endometrial.
- 3.- Revisar las biopsias efectuadas en 4 años en la Clínica de infertilidad del Hospital San Juan de Dios.
- 4.- Demostrar la utilidad de la biopsia endometrial como diagnóstico de ovulación.

## III. MATERIAL Y METODOS

Se revisaron las fichas clínicas de pacientes infértiles estudiadas en el Departamento de Gineco-Obstetricia del Hospital San Juan de Dios en un período de 4 años ( enero 1977 a marzo 1981), las cuales se encuentran en los archivos del hospital para establecer los métodos diagnósticos para el factor ovárico utilizado en esta Clínica.

Para completar el estudio se utilizará una boleta adicional previamente diseñada y que como finalidad sintetizar la información contenida en las fichas clínicas, lo que permitirá elaborar el análisis y obtener datos que serán procesados correlacionando: edad/infertilidad primaria o secundaria, y número de años tratando de concebir. Si existe infertilidad con paridad y trastornos relacionados. Además se interpretaran la fecha del ciclo en que se toma la biopsia y la fecha del ciclo informada. Estos datos se prestarán en cuadros estadísticos para su mejor comprensión así como para concluir el estudio.

La interpretación histológica fué revisada por el personal del Departamento de Patología del Hospital San Juan de Dios.

#### IV. GENERALIDADES

##### ASPECTOS DEL CICLO MENSTRUAL

##### FISIOLOGIA ENDOCRINA:

Factor de liberación hipotalámico:  
Se piensa que el factor del que depende la liberación de las gonadotropinas es el decapeptido LHRH aislado originalmente del hipotálamo de cerdo y oveja. (1).

Se sabe que los impulsos eléctricos en los centros hipotalámicos en donde se sintetiza LHRH desencadenan la liberación de este factor, en la circulación porta. Posiblemente estos impulsos son mediados a través de transmisores alfa-adrenérgicos, pues estos bloqueadores beta no tienen efecto.

La liberación de LH y en cierto grado de FSH, ocurre en forma pulsátil y por esta razón se deduce que la secreción de LHRH también debe ser pulsátil (2). LH y FSH son secretado en todo el ciclo menstrual y cabe esperar que LHRH siga este patrón posiblemente con una secreción de cantidades mayores antes y durante el aumento mesocíclico.

Es poco lo que se sabe sobre la acción de LHRH a nivel celular en la hipófisis.

Al igual que ocurre con casi todas las monas, su acción posiblemente sea mediada por AMP cíclico (cAMP). La hipófisis del feto no cuando se conserva en cultivo de órganos cluso por seis días libera en forma constante FSH y LH en respuesta a teofilina (un inhibidor de la fosfodiesterasa) si bien el propio teofilina de manera electiva intensificó la secreción (3). Sin embargo, el cAMP dibutirilo que es resistente a la acción de la fosfodiesterasa, al atravesar con mayor libertad las membranas celulares, estimuló la liberación de LH con mayor eficacia que FSH, y reprodujo exactamente los efectos de LHRH y extractos hipotalámicos en la hipófisis de feto (3). Nuevos experimentos pretenden determinar la forma exacta en que un factor libera controla la liberación de las dos gonadotropinas.

Gonadotropinas: Las gonadotropinas FSH y LH son glicoproteínas con pesos moleculares de 30,000 aproximadamente, su estructura química consiste en dos subunidades no idénticas las cuales tienen un tamaño aproximadamente igual. Las subunidades alfa es común a todas las hormonas glicoproteicas (FSH, HCG, LH y TSH) y produce un anticuerpo contra la propia hormona que reacciona en forma cruzada con las demás subunidades de la hormona glicoproteicas.

Las gonadotropinas difieren de casi todas las hormonas péptidas en su contenido de carbohidratos que es particularmente alto ( 9 a 30% de la molécula nativa, en cuanto a FSH y 15 a 20% en cuanto a LH). uno de los residuos más importantes en terminos de potencia biológica en el contenido de ácido sialico por tratamientos con neuramidas.

Las gonadotropinas son sintetizadas en las célula basófilas de la adenohipófisis y posiblemente ambas hormonas sean producidas por la misma celula. Investigación resiente con empleo de técnicas -- histológicas e insumológicas con anti --- cuerpos marcados con isótopos, han localizado FSH y LH en el interior de la misma célula.

Es muy posible que las dos subunidades de gonadotropina sean sintetizadas y almacenadas separadamente dentro de las células basófilas, y solo cuando la célula es estimulada se hace el acoplamiento químico y se secreta la molécula intacta en la circulación general.

En diversas formas se han medido la vida media de FSH y LH en primer lugar - por la disminución de la hormona circulante después de hipofisectomía, cuando se observó que LH tenía un componente rápido inicial en unos 21 minutos y FSH de 3.9 - horas.

Un requisito para que una hormona influya en un organo blanco específico es un sitio receptor a menudo situado en la membrana celular que sea capaz de captar y unir las moleculas hormonales. Una vez combinadas con sus receptores casi todas las hormonas, incluidas lh ejercen su efecto a través del cAMP. El mensajero hormonal influye en la enzima adenilciclase, que a su vez cataliza la conversión de ATP a cAMP a través de una prostaglandina llamada segundo mensajero.

Casi todas las hormonas tienen un efecto en la síntesis proteica, y por esta razón es muy posible que el nivel de cAMP controle la cantidad de una proteína inductora, que a su vez estimula la síntesis de una proteína en particular o esteroide, en el caso del ovario.

FSH actúa para que el folículo se desarrolle hasta la etapa preovulatoria, pero por sí misma no estimula la producción de esteroides. De ella depende el aumento en la captación de oxígeno y síntesis proteica de las células del ovario y en particular las células de la teca interna. Por otra parte, LH parece estimula la secreción de esteroides por todos los tipos celulares, y posiblemente se necesita una cantidad basal de LH para la síntesis de esteroides. Uno de los sitios principales de acción parece ser la conversión de colesterol a pregnelona.

Esteroides Ováricos: Las principales - células productoras de esteroides del ovario son la de la teca interna y las células granulosas del folículo. Los estrógenos son secretados en gran parte por las células de la teca. Junto a las cuales hay una adecuada circulación venosa que facilita el paso rápido de esteroides a la circulación general. Además del estradio, también se secretan - cantidades menores de estrona, androstenodiona, dehidroepiandrostenodiona (DHEA) y - 17 alfa-hidroxiprosterona.

El estradiol secretado por el folículo en crecimiento, bajo la influencia de FSH, tiene diversas funciones importantes entre las cuales está la estimulación del endometrio hasta una etapa proliferativa tardía, y la alteración de las características del moco cervical (4). Es posible que las cantidades cada vez mayores de estrógenos producidas por el folículo mayor tengan una acción supresiva de los otros -- folículos que comenzarán a desarrollarse -- simultáneamente en el principio del ciclo.

Cerca de la ovulación, las células de folículo principal dejan de dividirse y simplemente de tamaño, por un aumento en el citoplasma celular y también por la secreción de líquido folicular en el propio folículo.

Las células de la granulosa probablemente comienzan a secretar cantidades pequeñas de progesterona en el centro del folículo después de comenzar el aumento en la concentración de LH, pero es muy poco posible que la mayor parte de ella pase a la circulación general, por la membrana basal relativamente impermeable. El pequeño aumento de la progesterona plasmática, junto con un aumento mayor de la 17 alfa-hidroxiprosterona, a menudo observado poco después del comienzo del aumento en LH, pero antes de la ovulación real posiblemente represente una luteinización parcial de las células de la teca que continúan secretando estrógenos y algunos androgenos en toda la fase luteínica. Después de la ovulación, las células de la granulosa se vascularizan y secretan grandes cantidades de progesterona y estrógenos en la vena ovárica.

La acción combinada de estrógenos y progesterona transforma el endometrio proliferativo tardío en secretor, necesario para la implantación del blastocito.

Otras funciones de dichos esteroides ováricos los menciona Edmund Novak en su tratado de Ginecología (1975)

Estrogenos: Utero: Bajo la acción estimulante de los estrógenos, el cuello se extiende el orificio se abre, y el moco se hace abundante, acelular, líquido, con helecchos de cristalización y capaz de facilitar la motilidad de los estermatozoides.

Hay un aumento notable del tamaño - del útero que incluye endometrio y musculatura.

Trompas de Falopio: Mayor motilidad de las mismas.

Vagina: Esta sufre cornificación.

Mamas: Estimula el crecimiento del sistema de conductos la erección del pezón, así como la pigmentación de la areola.

Ovario: Facilita la actividad del epitelio germinal y el desarrollo de folículos primarios con evolución hacia la etapa de antro.

Hipófisis: Se ha comprobado la capacidad de los estrógenos para suprimir la secreción de gonadotropinas hipofisarias FSH y LH. Además existe efecto sobre las células lactotrópicas aumentando los niveles de prolactina.

Hipotálamo: Supresión de GNRH en el centro liberador tónico, posterior; teniendo por consiguiente un efecto sobre LH y FSH.

Tiroides: Causan un aumento de la proteína portadora de tiroxina sérica, incrementando también la cantidad de tiroxina combinada circulante.

Suprarrenal: aumento el factor proteínico de fijación para transporte de cortisona,

y por lo tanto aumento en la circulación del cortisol fijado.

Páncreas: Estimula la producción de insulina.

Timo: Hay atrofia del timo después de administrar estrógeno.

Efectos generales: Desarrollo esquelético, niveles elevados de diversas proteínas tales como: globulina fijadora de tiroxina, la transcortina, la angiotensina, la proteína fijadora de aldosterona, el factor IX de coagulación y el fibrinógeno plasmático. Anivel vascular se a relacionado con la posible protección arteriosclerótica disminuyendo el colesterol.

Hematología: Aumenta caramente los volúmenes de sangre pero sin modificar el número de hematíes.

Anexos de la piel: Los estrógenos contrarrestan el efecto de los andrógenos sobre glándulas sebáceas y folículos pilosos en regiones sexuales.

Progesterona: Trompas de Falopio: Al igual que la musculatura uterina, las trompas de falopio disminuyen su motilidad por acción de la progesterona.

Mamas: Estimula el desarrollo de yemas de los acinos de los conductos lácteos.

Vagina: El epitelio muestra aumento en el número de células precornificadas, tiras de moco y conglomerados de células.

Hipófisis e hipotálamo: Ejerce una inhibición débil sobre la secreción de LH

Efectos Generales: acción termogena aumenta la temperatura basal del cuerpo, además posee acción anestésica. (5).

#### CICLO MENSTRUAL NORMAL

Los fenómenos del ciclo menstrual guardan relación con los cambios hormonales en plasma, junto con los cambios morfológicos en hipófisis y ovario. (6).

Esiste un aumento premenstrual en la concentración de hormona estimulante de los folículos, en respuesta la disminución de progesterona y estradiol del cuerpo amarillo cuya actividad mengua. Este aumento premenstrual continúa durante los primeros cuatro o cinco días de la fase folicular y de él depende el comienzo y la actividad de los folículos de Graaf. En la segunda semana de la fase folicular hay un aumento esponencial en la concentración de estradiol plasmático, proveniente del folículo en crecimiento rápido, que está a punto de ovular. Durante esta fase de aumento del estradiol disminuye el nivel de FSH (por efecto de retroalimentación negativa del estradiol) y los niveles de LH tienden a aumentar gradualmente.

Una vez que se alcanza el nivel crítico - en cuanto a estradiol, aparece un aumento especialmente prominente de LH y FSH (ambas necesarias para la ovulación y luteinización normales la ovulación ocurre unas 30 horas después del primer aumento importante de LH y FSH, y en este momento los niveles de estradiol plasmático disminuyen en aproximadamente 70% de su cifra máxima de ovulación. Después de este aumento de la gonadotropina hay un aumento rápido de progesterona plasmática producida por el cuerpo amarillo, cuya participación como unidad funcional y acción se define totalmente unos cinco días después del punto máximo mesocíclico del aumento de LH. Los niveles de estradiol también aumentan durante la etapa preovulatoria.

Si no hay embarazo, el cuerpo amarillo muestra regresión, los niveles de esteroides comienzan a disminuir cuatro o cinco días antes de la menstruación y se reinicia el ciclo.

Ovulación: A medida que el folículo de Graaf crece hasta alcanzar un tamaño de 10 a 12 mm. Como respuesta al mecanismo humoral se aproxima en forma gradual a la superficie del ovario y por último sobresale del mismo. Se ha demostrado que la ovulación ocurre sin cambios de presión en el folículo, el principal factor de la rotura folicular consiste en necrobiosis de los tejidos situados encima del folículo (7 y 8). Estudios recientes demostraron que no hay aumento repentino en la presión intrafolicular que anteceda a la ovulación.

Se ha observado que los elementos estructurales de la pared cambian en distensibilidad en un momento próximo a la ovulación. Los folículos hinchán bajo la influencia de la presión continua y que crece lentamente, y termina por romperse.

Es posible medir los efectos de LH y otros factores en la distensibilidad de la pared del folículo como CAMP y la progesterona, por consiguiente los esteroides son necesarios para el proceso de rotura. (9).

Se sugiere que la ovulación es producida por la acción de LH en la células foliculares que actúan a través de CAMP y hacen que secreten progesterona, la que a su vez activa una enzima (hialuronidasa) que es capaz de alterar las propiedades físicas de la pared folicular. El folículo se hincha lentamente y por último la pared se rompe y el óvulo es expulsado.

El conocimiento del momento exacto de la ovulación durante el ciclo es de suma importancia por varias razones. Primero, como la vida del espermatozoide y del óvulo sin fecundar es limitada, la fecundación ha de tener lugar en las 24 horas siguientes a la ovulación para que se efectúe la concepción en dicho mes.

En casos de esterilidad femenina una de las medidas más importantes del tratamiento consiste en averiguar el momento de la ovulación, para hacer coincidir el coito con dicho momento.

Segundo, para evitar la concepción se debe realizar el coito sólo en aquellos días del ciclo que están lo bastante alejados del momento de la ovulación es decir durante el "Periodo de seguridad". Por último, la ovulación señala el punto medio tanto del ciclo ovárico como del menstrual. El período de tiempo comprendido entre el primer día de la menstruación y la ovulación se conoce con el nombre de fase preovulatoria o folicular del ciclo. La fase folicular presenta más o menos la primera mitad del ciclo ovárico, mientras que la segunda mitad es la fase luteínica. No es infrecuente que la ovulación tenga lugar en cualquier momento entre los días octavo y vigésimo del ciclo la ovulación presenta una relación cronológica más exacta con la menstruación siguiente que con la anterior y suele tener lugar alrededor de 14 días antes del primer día de la siguiente menstruación.

Signos y síntomas de la ovulación: Aproximadamente el día de la ovulación quizá el 25% de las mujeres sienten dolor en la fosa iliaca correspondiente al ovario que ha ovulado.

Este fenómeno se denomina dismenorrea intermenstrual (Mittel schmerz) y se atribuye a irritación causada por el estiramiento folicular.

irritación peritoneal causada por el líquido folicular o por la sangre que escapa -- del folículo roto. Es raro que este sintoma se produzca en cada ciclo otro es el aumento de la temperatura basal.

#### DETERMINACION DE LA PRESENCIA O AUSENCIA DE OVULACION.

Se han empleado diversos métodos para determinar el momento de la ovulación en la mujer, entre todos ellos el más seguro consiste en la recogida directa de óvulos maduros no fecundados en la trompa de Falopio en los días duodécimo y decimosexto del ciclo llegando a la conclusión de -- que la ovulación tiene lugar alrededor del día 14 del ciclo de 28 días. Otros métodos fidedignos para determinar el momento de la ovulación son el examen de óvulos fecundados y la óvulos fecundados y la valoración de las modificaciones que se han desarrollado en el sitio del folículo roto.

Las investigaciones realizadas -- con estas técnicas han demostrado que, a -- pesar de que la ovulación suele efectuarse entre los días antes mencionados, se observán considerables variaciones. (7)

Moco cervical y cuello uterino: Una deficiencia adquirida y antigua de estrogénos

puede traducirse en el tipo puberal de útero -- hiplásico con un cuello cónico y pequeño, y un orificio de "alfiler", y pudiera ser manifestación de un problema hipogonada tropico hipoestrogénico. Por otra parte el cuello puede ser anatómicamente normal en todos los aspectos, excepto por la poca cantidad del moco, que pudiera ser manifestación de un tipo secundario de deficiencia de estrógenos o discución ovaríca. -- Ello puede manifestarse en forma de la hostilidad del moco cervical, en estas circunstancias, el moco cervical actúa como un parámetro biológico útil de la función ovárica.

El cuello en ocasiones brinda pruebas -- tempranas de que existe un estado hiperestrogénico en una mujer particular con infecundidad. El aspecto "ovulatorio" persistente del cuello con moco excesivamente abundante, o la falta de variaciones cíclicas podrían sugerir hiperactividad estrogénica o una actividad estrogénica no antagonizada. (10).

Durante la fase folicular aumento la cantidad de moco cervical. Cerca del momento de la ovulación su aspecto pasa de opaco a claro. Entonces su viscosidad disminuye considerablemente retroceso elástico (Spinnbarkeit). En este caso el moco cervical extendido sobre un porta y dejado secar presenta una marcada arborización en "helecho", cristalización, a causa de su contenido del cloruro sódico. Todos estos cambios,

que alcancen su intensidad máxima hacia el momento de la ovulación no demuestran que haya ovulación, pero en circunstancias normales preceden a la expulsión de un ovulo. Puede ocurrir cambios similares del moco cervical con la administración de estrógenos de dosis adecuados (5 b).

Temperatura basal del cuerpo: Las mujeres que tienen períodos menstruales con intervalos mensuales marcados por síntomas pre-menstruales y dismenorrea son casi siempre ovulatorias.

Por medio del uso de cuadros de -- Temperatura Básica del Cuerpo (BBT), se obtiene una evidencia indirecta confirmativa de la ovulación. La temperatura puede ser tomada ya sea oral o rectalmente, con un termómetro regular. Vale la pena enfatizar que la temperatura debe ser tomada inmediatamente después de levantarse y antes de cualquier actividad. Puede ser sorprendente encontrar que las temperaturas básicas son substancialmente más bajas que la usual 37°C. Característicamente, antes de la ovulación están entre un promedio de 36.2°- 36.4° y después de la ovulación la temperatura básica está sobre 37°. Los días en que se lleva a cabo el intercurso deberán ser anotados sobre el cuadro y éstos pueden darle al médico una ubicación de que la frecuencia del coito es un problema.

Aún usando los cuadros de temperatura, ninguno puede señalar con precisión el día exacto de ovulación.

Un aumento significativo en la temperatura no es notado sino hasta dos días después del pico de LH y la luteinización ha principiado coincidiendo con un surgimiento en niveles periferales de progesterona, mayores de 4 mg/ml. En un reporte reciente, 22 de 27 ciclos fueron marcados por un LH rotos el mismo día o dentro de un día del nadir BBT. Sin embargo en dos ciclos éste ocurrió dos días después de el piso y en un ciclo tres días antes de el pico. A pesar de esta variante, probablemente ocurre desprendimiento del óvulo, sobre el día anterior al tiempo de la ovulación de la primera temperatura. Este puede o no ser marcado por una inclinación de la temperatura al nivel más bajo del ciclo. El surgimiento de la temperatura deberá ser sostenido por 10 a 16 días (promedio 14) y la lectura bajará entonces al momento del período menstrual subsecuente.

Si un tiempo aproximado de ovulación puede ser determinado por los cuadros de temperatura, un programa sensible para coitos es siempre otro día en un período calculado por tres a cuatro -- días antes de la ovulación. Mientras que esto -- podría ser ideal, no es sabio demandar adherencia rígida a un programa. Este puede producir -- tensión psicológica suficiente para inhibir las relaciones sexuales.

Al discutir el tiempo de coito, el paciente comunmente querrá conocer la vida - fertilizable de el esperma y el huevo. La información en gametos humanos es especulativa. Han sido reportados casos en que el coito aislado aún arriba de siete días antes de el surgimiento en temperatura basal del cuerpo ha resultado embarazada, pero - ésto probablemente representa los límites de variación biológica. Se han hecho estimados de que el esperma tiene su habilidad para fertilizar por 24 a 48 horas y que el huevo humano es fertilizable por 12 a 24 horas. En un estudio de 22 mujeres, Ahl---green no pudo encontrar el esperma en la trompa de Falopio 86 horas después del coito. (11)

En la práctica clínica la medición diaria de la temperatura corporal basal es el medio más sencillo de valorar el estado ovulatorio que una mujer, durante varios meses:

También es una forma de valorar la respuesta a los agentes ovulatorios. Sin embargo, a pesar que es una valoración útil de la función ovulatoria, la temperatura corporal basal tiene dos fallas básicas:

1.- La obtención de esquemas totalmente anómalos de temperatura que resistan - la interpretación, por incapacidad de

una mujer de medir con precisión la temperatura, en circunstancias basales.

2.- En ocasiones aparece una temperatura corporal basal monofásica en presencia de ovulación y a veces se reconoce cuando - ambas fases del ciclo muestran aumento en los niveles basales. Johanson, Larsson-Cohn y Gemzell (1972) observaron registro de temperatura monofásica, incluso en 12% de 33 ciclos menstruales, cuando otros - parámetros sugerían ovulación. Por esta razón, es imposible hacer un diagnóstico definitivo de anovulación teniendo un registro monofásico de temperatura basal y cuando menos se necesita otro parámetro lo cual es válido especialmente si hay el antecedente de intervalos variables de amenorrea, seguidos por crisis prolongadas de menstruaciones intensas. (12).

Mediciones de Progesterona en plasma y - Pregnandioli en orina: El aumento de la cantidad de progesterona circulante en sangre en una mujer no embarazada constituye una prueba de que ha habido la luteinización de un folículo, muy probablemente la ovulación o mediciones de la plasma menor en 5ng por ml. en la fase mesoluteínica. El pregnandioli en orina de 24 horas, con cifra menor de 2.0 mg. (12)

Biopsia de Endometrio: El endometrio es el órgano "blanco"

en el cual actúan el estradiol y la progesterona del ovario. Se ha usado por costumbre como indicador de la ovulación, pero, por su puesto simplemente refleja los cambios esteroideos que acompañan la función cíclica del ovario que pueden o no culminar en la ovulación. Es un tejido dinámico que pueden mostrar un cuadro distinto en ciclos únicamente como un parametro de una variedad dada de datos.

Las anomalías de la función endocrina actualmente constituyen la mayor parte de los problemas que tienen las mujeres que acuden a la clínica de infertilidad, en parte por los progresos recientes en técnicas de laboratorio, pero de mayor importancia, porque actualmente se cuenta con agentes terapéuticos que influyen en la función ovárica. En la medida en que ha disminuido el número de casos de enfermedad inflamatoria pélvica en Inglaterra en años recientes, la biopsia de endometrio ha llegado a ser otro indicador de la función ovárica, de modo que puedan usarse con mayor eficacia los agentes inductores de la ovulación. Al contar con nuevas técnicas de biopsia, ha sido posible la práctica de biopsia repetidas y también usarlas como un medio de vigilar las respuestas al tratamiento.

El examen del material de biopsia con el microscopio corriente sigue siendo el medio principal de valores el endometrio de

en la práctica clínica, por el microscopio de transmisión y el tridimensional electrónico han aumentado los conocimientos sobre los cambios que ocurren y se han aplicado al endometrio técnicas de estudio de la bioquímica de carbohidratos y proteínas. Se ha concedido énfasis particular al mecanismo de acción hormonal, pero a pesar de que se han hecho muchísimas investigaciones sobre la respuesta precisa en el útero inmaduro a los estrógenos, los estudios en tejido humano maduro han sido mucho más limitado. En un intento de dar una perspectiva adecuada, la siguiente descripción puede ser una base contra la cual se puedan interpretar los datos clínicos.

Estructura:

a Fase Proliferativa: Después de la menstruación, la proliferación del endometrio es resultado del aumento en la secreción del estradiol por parte del ovario. Esta fase hace que aumente notablemente el número de glándulas y células del estroma, las mitosis sean frecuentes y aumente la flexibilidad de las glándulas pseudo-estratificación de las células, en tanto aumenta el número de arterias basales y el estroma.

En el estudio con microscopio electrónico se observan células cilíndricas con núcleos ovoides centrales, con cromatina difusa y grandes nucleolos complejos. El retículo endoplasmico "aspero" se ha desarrollado adecuadamente, y está en posición subnuclear, en tanto se observan polisomas

libres. El retículo endoplasmico liso - está más bien en una posición supranu---clear y tiene el aspecto de conductos anchos y vesículas. El aparato de Golgi - también se ha desarrollado adecuadamente y está en posición supranuclear. En todas las células están diseminadas mito---condrias alargadas o redondas, y los lisosomas son notables aunque pleomorficas. La membrana celular que sobresale en la luz de la glandula forma muchisimas microvellosidades en la superficie lateral de la célula y presenta zonas especializadas de contacto, las "uniones íntimas" y en ocasiones desmosomas. La membrana - de la célula basal es lisa y hay una lamina externa moderadamente densa.

Con el microscopio tridimensional electrónico no se aprecia una sección ---transversal del tejido, sino el epitelio superficial de la cavidad uterina. Se ha demostrado que hay un plegamiento de la superficie endometrial en el fondo --cerca de los cuernos, y la superficie de las células epiteliales es plana y a menudo ellas tienen forma hexagonal. La mayor parte de estas células cerca de --los orificios tubarios internos no son ciliadas, excepto cerca de algunos orificios glandulares. En el fondo la superficie es lisa y tiene diseminadas algunas células ciliadas.

De nuevo, son más notables en los orificios de; las glándulas, pero esta característica se intensifica cerca del conducto cervical en donde el epitelio también está plegado. Los cilios están bien desarrollados y en posición erecta en etapa tardía de la fase proliferativa. Las microvellosidades están separadas entre si y su longitud es variable. A pesar de que los cilios son menos comunes en el epitelio de la superficie de la cavidad uterina que en la luz de la --glándula y la capacidad de respuesta hormonal es menos notable en las células superficiales que - en las células lumbinales glandulares, es muy posible que el desarrollo de los cilios esté bajo control de estrógenos.

Fase Secretoria: Este término se ha usado tradicionalmente para la - fase postovulatoria sin embargo, se cuenta con pruebas bioquímicas de que hay secreción desde el comienzo de la fase proliferativa, y con el microscopio electrónico por transmisión se ha demostrado intensa actividad intracelular desde el día 12 aproximadamente del ciclo.

En el examen con microscopio corriente, el endometrio en fase ovulatoria muestra el desarrollo de vacuolas subnucleares (día 17) y durante esta etapa las glandulas alcanzan su tortuosidad máxima. En la luz de la glándula se acumulan --grandes cantidades de material de secreción, y el estroma se vuelve adematoso, en especial en la parte superficial,

los vasos sanguíneos también se vuelven más flexuosos.

El glucógeno y las glucoproteínas están en todas las células en posición subnuclear. Aparecen en partículas agregadas entre cúmulos concéntricos de retículo endoplasmático áspero, cúmulos de tonofilamentos y mitocondrias gigantes. Las mitocondrias están íntimamente rodeadas por una sola cisterna de retículo endoplasmático áspero, y muestran un gran número de crestas importantes. El nucleolo desarrolla una formación en canasta. La canasta está cerca de la membrana interna que aparece este invaginándose dentro de ella.

La reacción desidual de las células del estroma, como se observa por el microscopio corriente, alcanza su máximo entre los días 20 y 22 y hay un agrandamiento notable con citoplasma eosinófilo denso, y se observan un gran núcleo vesicular y mitosis. Si no hay implantación del huevo, los polimorfos nucleares emigran al interior del tejido y el estroma comienza a degenerarse y muestra desintegración en la menstruación. El cuadro histológico en este momento es muy variable. En el estroma se observan cambios autolíticos y las glándulas muestran prolapso y fragmentación a pesar de que tienen alguna actividad secretoria.

En el estudio con microscopio electrónico -- por transmisión se advierte la acumulación de grandes cantidades de glucógeno en la zona apical de la célula, tal vez por la corriente citoplasmática desde la región de síntesis en la parte basal de la misma. En ocasiones coexisten lisosomas y parecen guardar relación con la disolución del glucógeno. La superficie apical de la célula enfrente de la luz de la glándula no tiene microvellosidades, y por último terminan por desprenderse con esta secreción apical. Los complejos de Golgi se desarrollan a su grado máximo. El núcleo cambia hacia la base de la célula y la cromatina se condensa, el núcleo se vuelve menos denso y menos estructurado. Las mitocondrias gigantes desaparecen y son seguidas por lisosomas. El retículo endoplasmático áspero se vuelve menos prominente y el retículo endoplasmático liso en el vértice de la célula se dilata, y aún contiene algo de glucógeno y glucoproteínas. Las uniones de la pared celular lateral cerca de la base muestran interdigitaciones complejas. Hay cilios pero sin pleomórficos. Aparecen lisosomas gigantes y en ellos se identifican fácilmente los componentes celulares.

Nilson (1972) indica la presencia de material secretorio que sobresale de los orificios glandulares y pasa a la cavidad uterina entre los días 17 y 18. Los cilios comienzan a inclinarse y las microvellosidades se juntan, por los días 21 y 22. Las células ciliadas se degeneran y los cilios mismos muestran "vesículas", las microvellosidades sirven solamente unas cuantas en los orificios tubarios internos.

**Fisiología:** En la fase proferativa, la morfología de la cromatina nuclear activa de la célula endometrial, concuerda con un nivel elevado de "transcripción", de ácido desoxirribonucleico (DNA) y síntesis de ácido ribonucleico dirigido por DNA (RNA). esta síntesis de RNA esta bajo control directo de los estrógenos, y por esta razón estas substancias estimulan la síntesis proliferación celular tan típica de la parte inicial del ciclo.

El nucleolo se diferencia durante la fase proliferativa pues produce RNA ribosómico, que se emplea para seleccionar los aminoácidos para síntesis de proteínas, siguiendo el programa del RNA mensajero del Nucleo. Después de la ovulación aparece la "Canasta" nucleolar. Su aspecto se relaciona con la presencia de progestagenos, en particular los grupos 17 - beta acilo de modo que es inhibido por algunos progestágenos sintéticos, lo cual serán para dar una explicación del agotamiento en la secreción que ocurre después de administrar algunos pro-estágenos.

Las mitocondrias gigantes tiene la aparición característica de sus crestas que también aparecen en otras células que metabolizan esteroides y son más notables cerca de la fase ovulatoria cuando la fosforilación oxidativa y la producción -

de energía llega a su punto máximo.

La actividad de fosfatasa ácida aumenta en los complejos Golgi al producirse vesículas lisosómicas. Hay una penetración gradual de la fosfatasa ácida que se colora en los complejos unionales de la superficie, y el epitelio glandular que es más notable en la etapa tardía de la fase secretoria y durante las primeras horas de la menstruación.

También aumenta notablemente la actividad de las células del estroma en la fase mesosecretoria y se observa catepsina D, enzima hidrolítica que participa en el desdoblamiento de la colágena. Se sugiere que la pérdida del sostén de progesterona liabiliza a las membranas celulares e induce la liberación de hidrolasas ácidas de los lisosomas, lo cual resulta en la rotura de las paredes de las células y las arteriolas la contricción intermitente de las arteriolas helicias y la hisquemia serían compatibles en esta teoría subcelular de la menstruación. (13)

**Tiempo de Biopsia Endometrial:** El tiempo ideal para tomar la biopsia endometrial depende después de la información deseada por el especialista de infertilidad. Si él está interesado en evaluar una respuesta pura estrogénica o en detectar anormalidad neuroendocrina de el endometrio, deberá considerarse una biopsia antes del el 14 día del ciclo menstrual.

Probablemente la única razón más importante para tomar la biopsia endometrial es determinar el medio ambiente hormonal, el cual produce cambios característicos en los tejidos del tracto reproductivo femenino. El endometrio refleja los efectos de las hormonas ováricas, tal vez mucho mejor que cualquier otro tejido. Como en cualquier procedimiento en medicina, la información lograda deberá ser balanceada con los riesgos envueltos en el desarrollo del procedimiento. Una biopsia bien tomada, de el fondo o cuerpo del útero puede dar la valiosa información clínica concerniente a su paciente.

En general, el mejor tiempo para tomar la biopsia parece ser aproximadamente 5 ó 6 días después de la ovulación. Justo antes a la implantación de el blastocisto en el endometrio superficial. Si la biopsia es tomada antes del 7o. día post-ovulatorio, la probabilidad de interrumpir un embarazo es menor. Además, la apariencia del endometrio en este tiempo da al especialista en infertilidad la oportunidad de estudiar las condiciones exactas presentes en el endometrio sólo cuando se espera la implantación de el blastocisto. Las glándulas endometriales son entonces, completamente desarrolladas, mostrando tortuosidad máxima y actividad secretoria, y el estroma es marcadamente edematoso.

En caso de que la temperatura basal del cuerpo sea exageradamente anormal y el médico no pueda determinar la fecha aproximada de ovulación, es mejor demorar la biopsia hasta 24 y 26 días después del comienzo del último periodo menstrual. En un ciclo menstrual de casi 28 días, tomar la biopsia en este tiempo, tiene la ventaja de que las glándulas, estroma y los vasos sanguíneos muestran máximo desarrollo. Aún si la fase proliferativa es alargada, deberán reconocerse las primeras señales de ovulación en una biopsia, la cual es tomada sobre el 24 y 26 día del ciclo. Como resultado de la estimulación a la progesterona ocurren cambios en las glándulas endometriales dos o tres días después de la ovulación. Las células glandulares desarrollan vacuolas dentro del núcleo y la base de la célula, un proceso usualmente nombrado "Vacuolización sub-nuclear".

Es de hacerse notar que las vacuolas sub-nucleares deberán estar presentes en las células glandulares de la mayoría de las glándulas endometriales, antes de que sea hecho el diagnóstico de ovulación. Las hormonas esteroides además de la progesterona pueden producir vacuolas esparcidas y foco sub-nuclear en un pequeño número de glándulas endometriales, dando así falsa evidencia de que haya ocurrido ovulación.

La biopsia del endometrio durante las primeras horas del período menstrual es una oportunidad popular ya que se supone estar disminuida la posibilidad de interrumpir un embarazo. La mayor desventaja de tomar la biopsia en este tiempo es el hecho de que la información óptima no derive de el tejido. En biopsias tomadas dentro de las 12 horas después del comienzo de la menstruación es posible hacer el diagnóstico de un endometrio secretor o no secretor en la mayoría de los pacientes. Además, los granulomas asociados con tuberculosis pueden ser detectados más rápidamente en el endometrio premenstrual o iniciada la menstruación como se compara en el inicio de la fase proliferativa. No obstante, no puede ser hecho ningún intento para las respuestas de la cantidad glandular, estromal o vasos sanguíneos debido a las extensas áreas de autólisis de estroma y fragmentación de glándulas, las cuales han tomado lugar.

No hay tiempo completamente seguro para obtener la biopsia durante la fase de el ciclo, al menos que la paciente haya usado contracepción mecánica o se haya abstenido del intercurso sexual durante el ciclo bajo el estudio. Existe la posibilidad de que, aún cuando la biopsia sea tomada al momento de supuesta menstruación, el flujo de sangre simulando una corriente menstrual, puede originarse dentro del espacio intervelloso a través de un defecto

en los trofosblastos y colocado sobre la necrosis decidual.

El flujo de sangre superficial al momento del primer período menstrual ausente es conocido como signo de la placenta de Hartman. El momento más seguro para tomar la biopsia endometrial parecerá ser apenas antes del tiempo de implantación esperado, que es, sobre el quinto o sexto día siguiente de la ovulación. Cuando la biopsia es tomada cuidadosamente en una sola toma de la superficie anterior del fondo, la posibilidad de disturbar un embarazo existente es disminuida grandemente. Es un riesgo que debe ser balanceado contra la información ganada en el examen del endometrio. El uso de un aparato contraceptivo durante el ciclo en que es tomada la biopsia elimina este riesgo.

Al examinar varias biopsias endometriales para el estudio de infertilidad, no se ha visto un óvulo fertilizado, trofoblasto o vello coriónico. Y en un pequeño número de pacientes fue imperturbable el inicio de embarazo cuando se llevó a cabo la biopsia, y esos embarazos llegaron a termino. Además hay evidencia de que el trauma para el endometrio, tal como una biopsia endometrial, puede ser útil al establecer una implantación. (14). En nuestra clínica hay reporte de 4 embarazos que ocurrieron en el mismo ciclo que la biopsia.

Técnica de toma de muestra: Se quedo establecido como - fecha promedio que la toma de biopsia de endometrio es alrededor del 6to. a 9o. días después de que ha ocurrido la ovulación.

Estando la paciente en posición de litotomía se realiza asepsia genital vaginal, se toma con un tenáculo el labio anterior del cuello uterino. Si los orificios están cerrados se utilizará un dilatador, posteriormente se introduce una cánula de biopsia tomándose una muestra del fondo uterino, la tira de endometrio es posteriormente preservada en un frasco con formalina al 10%. (15)

Histologia Esperada: Los resultados a encontrar proporcionan mucha precisión del aspecto del endometrio en las diferentes etapas del ciclo y así el anatomopatólogo opinará con precisión respecto a la fecha aproximada del ciclo menstrual siempre y cuando la paciente no este tomando anticoncepcionales por vía bucal.

Día 16 Vacuolas subnucleares.  
Seudoestratificación.  
Mitosis, glándulas y estroma

- Día 17 Núcleos más o menos ordenados en hileras Citoplasma encima de los núcleos y vacuolas subnucleares. Mitosis en las glandulas y el estroma muy poca secreción.
- Día 18 Vacuolas arriba y abajo de los núcleos. Mitosis de las glandulas, raras. Mitosis del estroma, ocasionales Se observan burbujas de secreción en los bordes de la luz.
- Día 19 En la célula persisten unas pocas vacuolas, la evacuación es muy activa con secreción intraluminal. No hay mitosis de las glándulas o el estroma. puede parecerse al día 16, pero sin seudoestratificación.
- Día 20 Secreción máxima con bordes luminiales "desgarrados". Las vacuolas son raras todas las vacuolas subnucleares han desaparecido. Puede empezar el espesamiento.
- Día 21 Comienza bruscamente el edema del estroma. Hay notable secreción glandular (espesa). Empiezan a aparecer núcleos "desnudos" en el estroma.

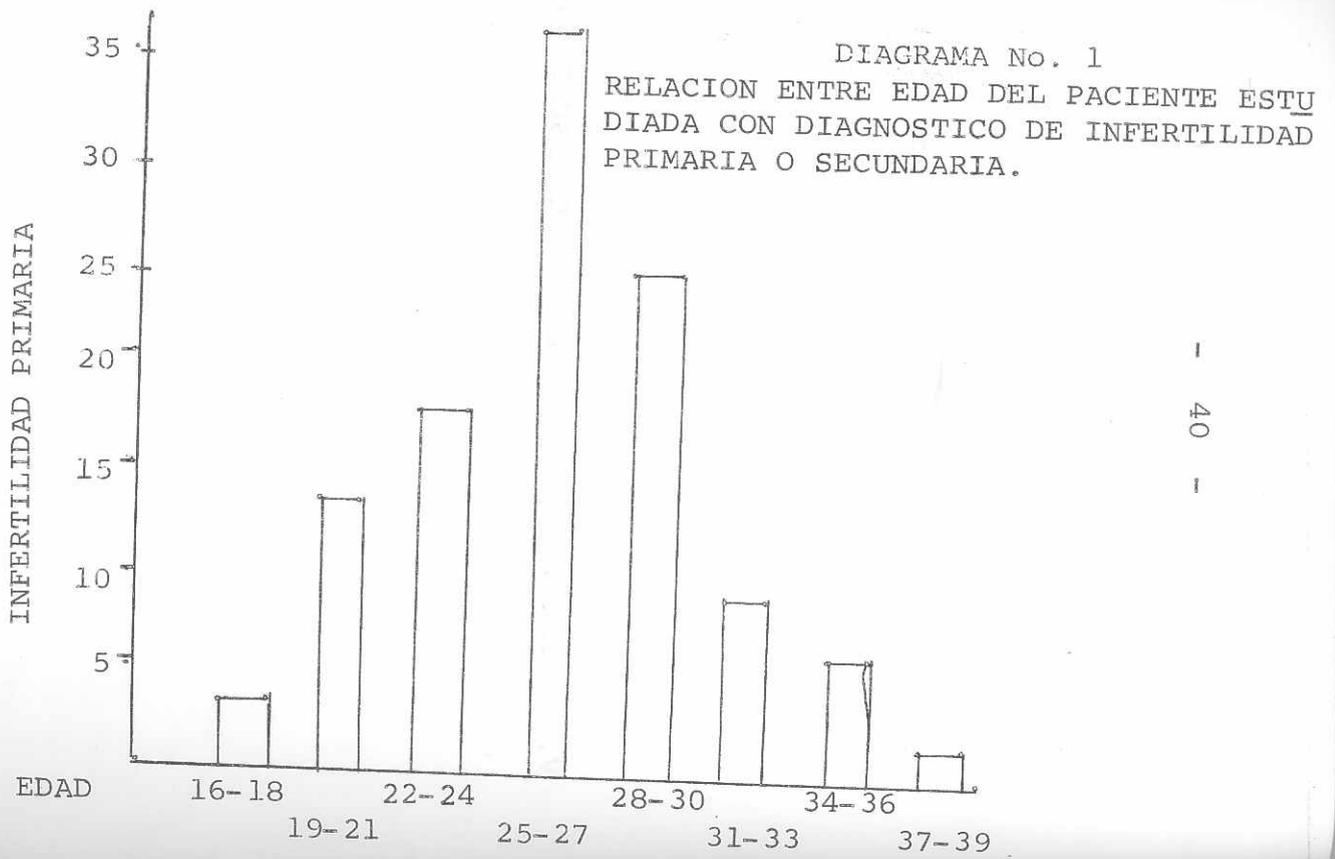
- Día 22 Punto máximo del adema  
Numerosos núcleos "desnudos"  
en el estroma. Células de  
este pequeñas y citoplasma  
filamentoso denso.  
Secreción activa pero en --  
disminución. Mitosis en el  
estroma raras.
- Día 23 Arteriolas espirales promi-  
nentes.  
Manguitos periarteriolares  
con crecimiento de los nú-  
cleos y el citoplasma de --  
las del estroma ( cambio --  
predecidual más temprano).  
Mitosis del estroma.  
Glandulas con secreción --  
"agotada" células cilindri-  
cas bajas, bordes luminales  
desgarrados.
- Día 24 Células precenduales defi-  
nidas alrededor de las arte-  
riolas, con cambios subepi-  
teliales tempranos. --  
Mitosis del estroma mayores.  
Bordes celulares desgarrados  
esto es, secreción agotada.

- Día 25 Predecidua subcapsular definida  
Secreción espesa empezando.  
Infiltración temprana del estroma  
con lifocitos y unos pocos leuco-  
citos polimorfo-nucleares.
- Día 26 Reacción decidual generalizada --  
islotes deciduales en el estroma  
Invasión de leucocitos polimorfo-  
nucleares ( que pueden estar prece-  
didos o acompañados de linfocitos)
- Día 27 Lámina sólida de decidual.  
Notable infiltrado de leucocitos.  
Leucocitos polimorfonucleares.  
Secreción espesa con actividad se-  
cretoria intracelular variable.
- Día 28 Necrosis focal y hemorragia.  
Infiltración de leucocitos al ma-  
ximo. Gran cantidad de leucosi-  
tos polimorfonucleares.  
Las células pueden mostrar agota-  
miento de la secreción activa.  
El estroma se empieza a glutinar  
y las glándulas se fragmentan.  
Menstruación, Disrupción del estra-  
to capsular.  
Aglutinación del estroma.  
Fragmentación glandular y hemorra-  
gia.  
Infiltración de leucocitos varia-  
ble.

Edema.

Despues de 24 horas, altera  
ciones metaplásicas sobre -  
la superficie. (16 y 17).

V. PRESENTACION Y ANALISIS DE RESULTADOS



No de casos  
Infertilidad  
secundaria.

DIAGRAMA No. 2

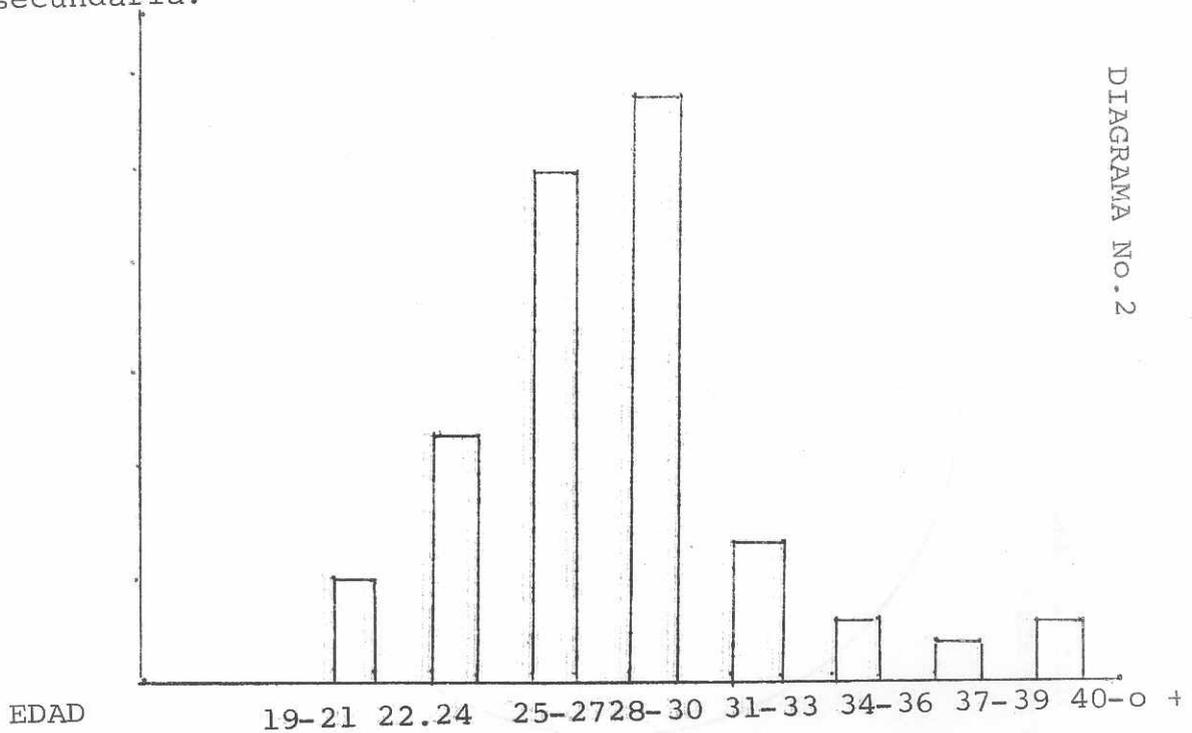


DIAGRAMA No. 3

Infertilidad  
Primaria

Infertilidad  
Secundaria.

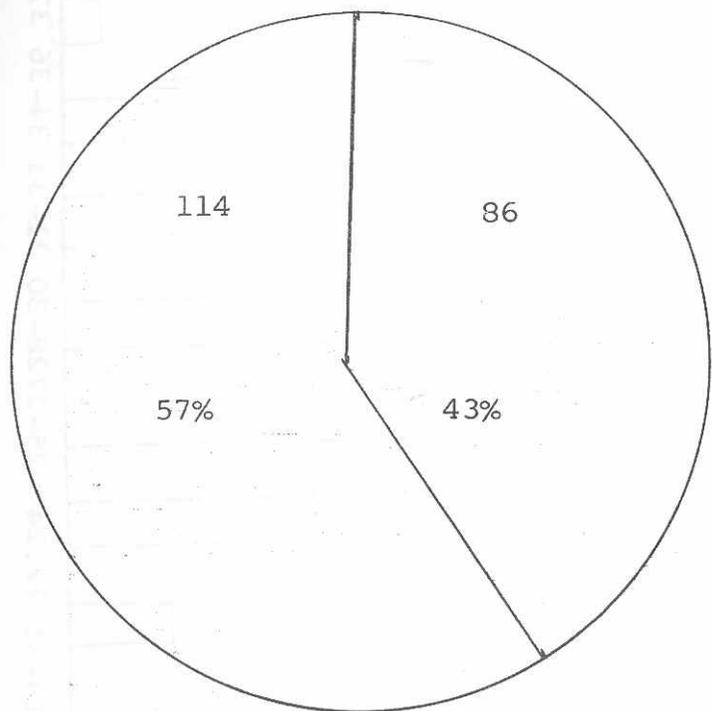


DIAGRAMA No. 4  
DEMUESTRA EDAD DE LA PACIENTE CON  
LOS AÑOS TRATANDO DE CONCEBIR.

No. CASOS

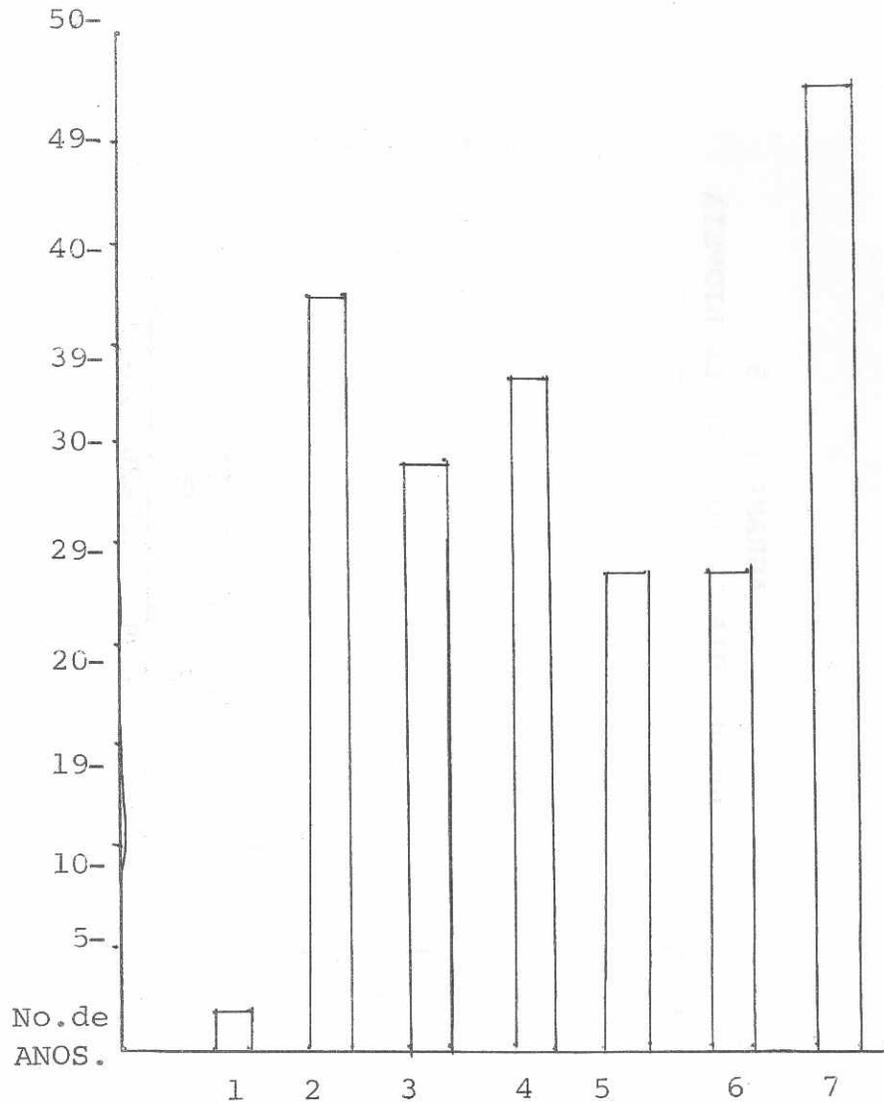


DIAGRAMA No. 5  
FECHA DEL DIA DE TOMA DE LA BIOPSIA

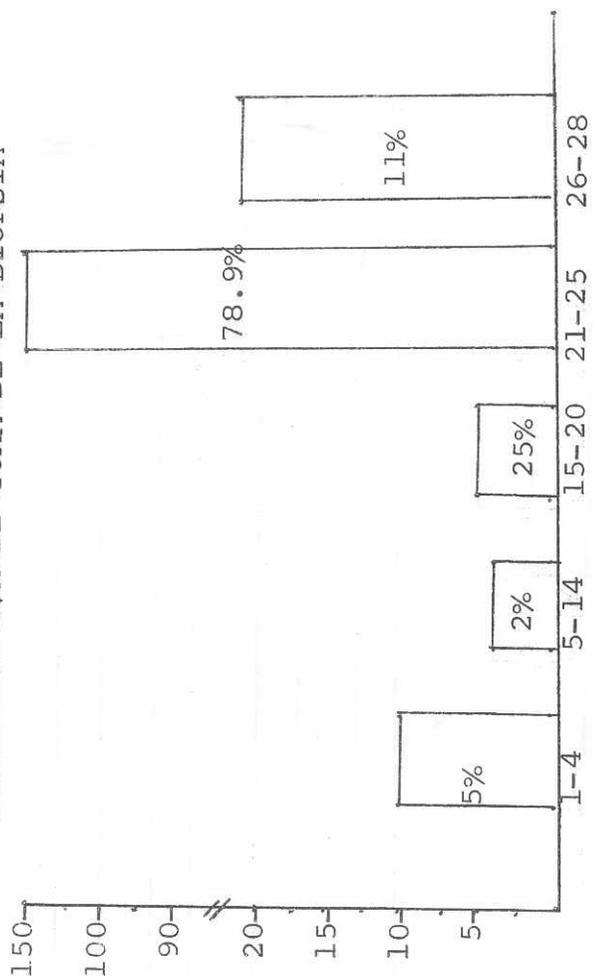


DIAGRAMA No. 6  
CORRELACION ENTRE LA FECHA DE TOMA DE LA BIOPSIA  
LA FECHA INFORMADA POR HISTOLOGIA

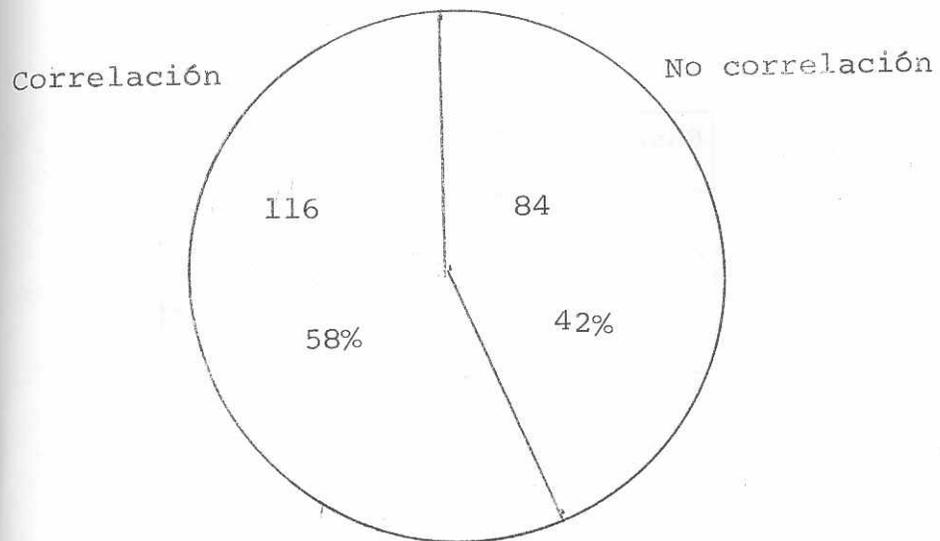
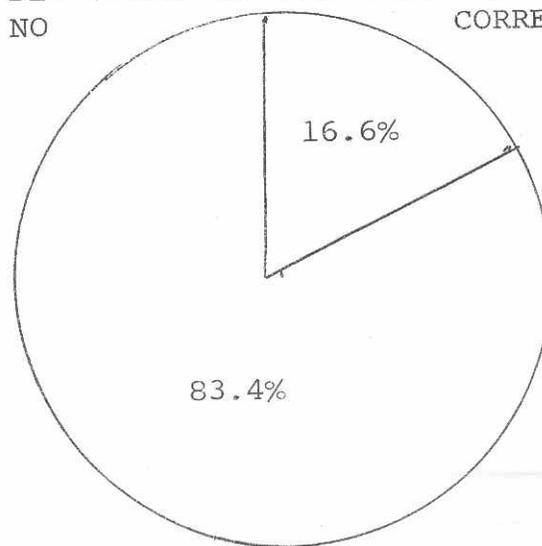


DIAGRAMA No. 7  
FASE DEL CICLO INFORMADA DE LAS BIOPSIAS  
CORRELACIONADAS



Fase Proliferativa	14	16.6%
Fase Secretora	70	83.4%
TOTAL	84	100%

### ANALISIS

el presente trabajo realizado con los datos obtenidos en el archivo del Hospital General "San Juan de Dios", revisando las papeletas de pacientes, consultantes a la clínica de infertilidad para su diagnóstico y tratamiento, tamándose para este fin una muestra de 200 casos.

De el grupo estudiado se deduce que - de las pacientes a las que se efectuó biopsia endometrial y de las que son consultantes por infertilidad, se encuentran en la segunda década de la vida, haciendo un 73%.

### DIAGRAMA No. 4

De las pacientes consultantes de 48% corresponde a pacientes que están tratando de concebir durante más de 5 años, y de las cuales el 24% corresponde a más de 7 años.

Este porcentaje demuestra que las pacientes tratantes consultan con demasiada tardanza a la clínica de infertilidad razón por la que hay que someter a estudio dicho problema para tratar de averiguar la causa de su demora, la cuál bien podría deberse a falta de educación común en nuestras pacientes hospitalarias; para un mejorar el pronóstico de infertilidad.

DIAGRAMA No. 5

En este diágrama se observa que la toma de de la bipsía en su mayor parcentage 93%, se realizó durante el período post ovulatorio tomando como anomalía un ciclo de 28 días y el día - 14 como día ovulatorio.

Un 78.5% corresponde a las realizadas en - los días 21 - 25 del ciclo, (7 a 9 días post-ovulación) lo que concuerda con la mayoría de -- textos consultores.

Sin embargo, 14 bipsias (75%) fueron tomadas del 10. al 14 día del ciclo, correspondiendo un 5% en período menstrual (1 - 4 días) en - este caso todas fueron realizadas el 1er. día. El resto un 2% ( 4 biopsias) tomadas del 5 - 14 días fueron realizadas para demostrar causa de la infertilidad, observandose que las mismas se efectuaron en los primeros meses del tiempo seleccionado para estudio (año 1977) pudiendose - deber éste a falta de información del médico -- que las realizó.

DIAGRAMA No 6

Un 58% de las pacientes demostró entre el día de la fecha tomada con el día de la fecha - informada, tomada, con el día de la fecha informada, tomando como parámetro de dicha correlación 2 días antes y después de la fecha tomada.

DIA GRAMA No. 7

Del total de biopsias no correlacionadas, 84 en total (42%) todas tomadas en fechas post-ovulatorias, un 16.6% fueron informadas en fase proliferativa deduciendo que en estas pacientes presentan problemas de anovulación.

El resto de estas biopsias que no correlacionaron ( 85.4%) son sugestivas de un defecto de fase lutea. Recordando que para hacer el diagnostico de defecto de fase lutea no basta una sola biopsia no correlacionada, si no por lo menos dos.

## VI. CONCLUSIONES

1. Los archivos del Hospital General San Juan De Dios son un banco de datos que nos sirven para la elaboración de trabajos de investigación retrospectivos.
2. Las pacientes más afectadas con infertilidad que consultan para ser investigadas, se encuentran entre los 20 y 30 años de edad.
3. En su mayor porcentaje (48% de las pacientes) tienen 5 años y más de estar tratando de concebir.
4. La mayoría de pacientes consultantes aqueja por infertilidad primaria.
5. La fecha de toma de la biopsia, en la clínica de infertilidad, concuerda con las recomendaciones de las investigaciones recientes ( 7 a 10 días post-ovulatorias).
6. 16.6% biopsias informadas demuestran defectos de fase lútea.
7. No se reportó ningún aborto en el grupo estudiado.

## VII. RECOMENDACION

1. Que se tome en cuenta las conclusiones del estudio realizado en nuestro medio para el mejor diagnóstico de causa de infertilidad.
2. Tomando en cuenta la tardanza de consulta a clínicas de infertilidad, se deberá realizar una investigación para determinar dicha causa y así mejorar el pronóstico de la infertilidad.
3. Que sea tomada biopsia endometrial a toda paciente que consulte por infertilidad ( si no hay contra indicación) antes de instaurar cualquier tratamiento.

## VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Isolation of LH and FSH. Releasing hormone from porcine hypothalamus. Journal of Biological Chemistry. 246 7230-7236.
2. Seylor, L. E. & Richlin S. (1973) LH Releasing Factor in plasma of post menopausal women. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 37, 197, 203.
- Groom, G. V. & Boyns Ar (1973) Effect of Hypothalamic Releasing Factor and Steroids on Release of Gonadotrophins by Organ Cultures of human Fetal Pituitaries Journal of Endocrinology 59 - 511 - 522.
4. Davajan, V., Nakamura, RM & Mishell, DR --- (1971), A simplified Technique for Evaluation of the Biophysical Properties of Cervical mucus. American Journal of Obstetrics and Gynecology 109, 781 - 783.
5. Edmund R. Novak, Tratado de Ginecología novena edición 1975. Página 31, 39 -40
6. Speroff, Lean et al, clinical Gynecological Endocrinology and infertility, 2a Edición - May 1979, pág. 123-24.
7. Louis M Hellman, Jack A Pritchard, Ralph M. Williams. Obstericis 6a. reimpresión 1978 traducción de 14a edición inglesa. pág. 56 - 58.

8. Rondell P. (1964 y 1970) Follicular - Pressure and Distensibility in ovulation. American Journal of Physiology 207, 590 - 594.
9. Arthur C. Guyton Tratado de Fisiología Medica 4a. edición, pág. 1013.
10. Dr. Max Elstein - Ginecología y Obstetricia, Temas actuales, tratamiento - de la infertilidad " El Cuello y su - moco", agosto 1974, pág. 367.
11. Speroff, Lean et al, clinical Gynecological Endocrinology and infertility, 2a Edición May 1979, pág. 326- 327.
12. Dr. Malcolm Adams, Dr. I. D. Cooke, Ginecología y obstetricia agosto 1974, p pág. 291.
13. Dr. I.D. Cooke, Dra. Carol Lambadarios Ginecología y obstetricia, El Endometrio 1974, pág. 371 -379.
14. S.J. Behrmon & R.W. Kisther, Progress in infertility 2a. Edición Litle Brown 1975. Pág. 92 - 94.
15. K.K. Legman, Sophis. Kenfman Sherwing, infertility in Woman. F. Davis camp. public Philadelphia 1961 , pág. 54 - 59.

16. D.R. Mishell Jr. Fal.Dagagan, Reproduction Endocrinology infertility and Contraception, Ed. F. A. Davis 1979. Pág. 97.
17. S.J. Behrmon & R.W. Kisther, Progress in - infertility 2a. Edición litle Brown 1975. Pág. 308 - 311

Br.

Adalberto René López Morales

Asesor.

Aldo López Villagrán

Dr.

Revisor.

Jorge H. Cifuentes

de Fase III

Dr.

Secretario

Decano.