

La importancia del endometrio en la tasa de embarazo en procedimientos de reproducción asistida de baja complejidad

Dr. Alfredo Góngora-Rodríguez*

Centro de Fertilidad Humana. Ciudad de México.

RESUMEN

Antecedentes. El papel del epitelio endometrial en la implantación embrionaria, es proporcionar *protección* contra los patógenos que logran acceder a la cavidad endometrial, y permitir y facilitar la implantación.

Objetivo. El presente trabajo pretende demostrar la importancia del endometrio en la implantación embrionaria y, en consecuencia, elevar la tasa de resultados de embarazo.

Método. En el Centro de Fertilidad Humana hemos estudiado y tratado a 56 pacientes entre enero y junio de 2004; en éstas se han realizado un total de 98 ciclos, los cuales han concluido por inseminación intrauterina. El primer grupo de pacientes (n = 26) fue en el que se llevaría a cabo inseminación intrauterina con espermatozoides de donador (heteróloga). En el segundo grupo se agruparon las pacientes que se tratarían por inseminación intrauterina homóloga (cónyuge o pareja), (n = 18). En el tercero fueron incluidas las que no requieran un procedimiento asistido, es decir, mediante coito programado, (n = 12).

Resultados. Para el primer caso, o sea 26 pacientes, se efectuaron 45 ciclos obteniendo en ellas una tasa de éxito de 11.11%; para el segundo grupo, o sea parejas que tendrían como opción la inseminación intrauterina con espermatozoides previamente capacitado (inseminación homóloga), se han tratado a 18 casos con 24 ciclos de estimulación lográndose en ellas una tasa de embarazo de 4.16%; en el último grupo fueron tratadas 12 pacientes con 18 ciclos de estimulación, obteniendo un tasa de resultados de 11.11%. Fueron cancelados 11 ciclos por alteraciones en la respuesta.

Discusión. La medición endometrial es fundamental, ya que como hemos comprobado, la tasa de embarazo logrado en este trabajo tiene una relación directa con el grosor endometrial; se demuestra que los embarazos logrados guardaban relación con un endometrio mayor a 11 mm de grosor.

Palabras clave: Inseminación artificial, endometrio, homóloga, heteróloga.

Importance of endometrium in pregnancy rate in procedures of assisted reproduction of low complexity

SUMMARY

Background. The endometrial epithelium in the embryonic implantation is give *protection* against the pathogens that achieve enter into the endometrial cavity, and to permit and facilitate the implantation.

Objective. The present work pretends to demonstrate the importance of the endometrium in the embryonic implantation and, as a consequence, elevate the pregnancy rates.

Method. In the Human Fertility Center we have been studying and treating 56 patients between January and June 2004, in these there have been made a total of 98 cycles, which have been concluded by different procedures of assisted reproduction of low complexity (intrauterine insemination). The first group of patients (n = 26) where the ones that had intrauterine insemination with a donor sperm (heterologous). The second group was conformed by patients that will be treated with homologous intrauterine insemination (spouse or partner) (n = 18). The third group included those who didn't need an assisted procedure, being those couples the ones that would conclude the treatment with coitus programmed (n = 12).

Results. For the first case, we treated 26 patients, in which were made 45 cycles obtaining a successful rate of 11.11%; for the second group, that is couples that would have as an option the intrauterine insemination with a previously capacitated sperm (homologous insemination), there were treated 18 cases with 24 stimulation cycles, achieving a pregnancy rate of 4.16%; on the last group there were treated 12 patients with 18 stimulation cycles, obtaining results rates of 11.11%

Discussion. The endometrial measure is fundamental because, as we know and have proven, the pregnancy rate made in this work has a direct relation with the endometrial thickness; we demonstrated that the achieved pregnancies, in all of them, the endometrium had diameters larger than 11 mm.

Key words: Artificial insemination, endometrium, homologous, heterologous.

* Director Médico del Centro de Fertilidad Humana.

Correspondencia:

Dr. Alfredo Góngora-Rodríguez

Tuxpan 6-4 piso. Col. Roma. C.P. 06760. México, D.F. Tels.: 5564-9238, 5564-9174. Correo electrónico: dr_gongora@hotmail.com

Recibido: Agosto 13, 2004.

Aceptado: Agosto 26, 2004.

Objetivo

El presente trabajo pretende demostrar la importancia del endometrio en la implantación embrionaria y, en consecuencia, elevar la tasa de resultados de embarazo. En los ciclos realizados se llevó a cabo la medición endometrial habiendo concluido que un endometrio que muestra un desarrollo mayor a 10 mm, con característica trilaminar, tendrá mejores oportunidades para concluir exitosamente el procedimiento.

Introducción

Los cambios cíclicos en el endometrio fueron descritos por Noyes, Herig y Rock, en 1950.¹ Estos cambios prosiguen de manera ordenada como reacción a la producción hormonal cíclica de los ovarios. Los dos tercios superficiales del endometrio constituyen la zona que prolifera y que acaba por desprenderse con cada ciclo si no sobreviene el embarazo. Esta porción cíclica del endometrio se conoce como capa funcional y está compuesta por una capa esponjosa (profunda) y una capa compacta (superficial). La decida basal es la región más profunda del endometrio y no experimenta proliferación mensual importante, es la encargada de la regeneración endometrial posterior a la menstruación.

Es importante resaltar el papel del epitelio endometrial en la implantación embrionaria, éste debe proporcionar *protección* contra los patógenos que logran acceder a la cavidad endometrial, así como permitir y facilitar la implantación. Existen distintos trabajos a nivel internacional donde se plantea este tema, como los expuestos por Takeshi Hirano,² en los cuales muestra la importancia de la biología molecular, así como la presencia de moléculas (CD9) en el trofoblasto humano y su relación al momento de la *invasión* al endometrio. Estudios como los de Liu HC, Jones GS, Jones HWJ, Rosenwaks Z³ plantean, a través de programas de fertilización *in vitro*, lo trascendente que esto puede representar, pero a su vez, distinguen la relevancia que tiene la calidad embrionaria en el éxito del procedimiento, así como la actividad del cuerpo lúteo.

Por consiguiente, podemos concluir que es deseable un endometrio mayor a 10 mm, también lo será la consideración de los niveles de progesterona sérica, así como de la calidad embrionaria; en conjunto estos factores determinarán el éxito.

Material y métodos

En el Centro de Fertilidad Humana hemos estudiado y tratado a 56 pacientes entre enero y junio de 2004; en éstas se han realizado un total de 98 ciclos, en las cuales se han llevado a cabo procedimientos de inseminación intrauterina. Es conveniente mencionar que se han cancelado 11 ciclos por alteraciones en la respuesta ovárica.

Estas pacientes se han dividido en tres diferentes grupos: el primero integró a las que fueron tratadas por insemina-

ción intrauterina con espermatozoides de donador; el segundo las que concluyeron por inseminación homóloga (pareja o cónyuge); y las del tercer grupo, las cuales verían concluido el tratamiento por coito programado.

En todos estos casos llevamos un programa de inducción de ovulación. Las dosis utilizadas tuvieron fluctuaciones de acuerdo con la respuesta de cada paciente.

La ultrasonografía inicial se lleva a cabo el tercer día del ciclo, denominándose evaluación basal, esto con el objetivo de determinar las condiciones de la paciente. En ocasiones este estudio puede determinar la cancelación de la inducción, ya sea por presencia de folículos residuales del ciclo anterior, los cuales tendrían una dimensión mayor a 10 mm, o por presentar quistes foliculares, así como alteraciones en el desprendimiento endometrial, lo cual impide el inicio de dicho tratamiento. Estas evaluaciones fueron realizadas siempre por el mismo médico, así como utilizamos siempre el mismo equipo ultrasonográfico (Sonoace 3200, Medison Co. LTD) para así evitar diferencias de criterio en la interpretación de los mismos.

El primer grupo de pacientes (n = 26) fueron las que llevarían a cabo inseminación intrauterina con espermatozoides de donador (heteróloga); en el *cuadro 1* se describen las causas por las cuales optaron por esta opción. De acuerdo con la etiología presentada en estas pacientes, la azoospermia figuró entre las mayormente enumeradas con 46% de los casos (*Figura 1*); en este grupo, los criterios de selección que pre-

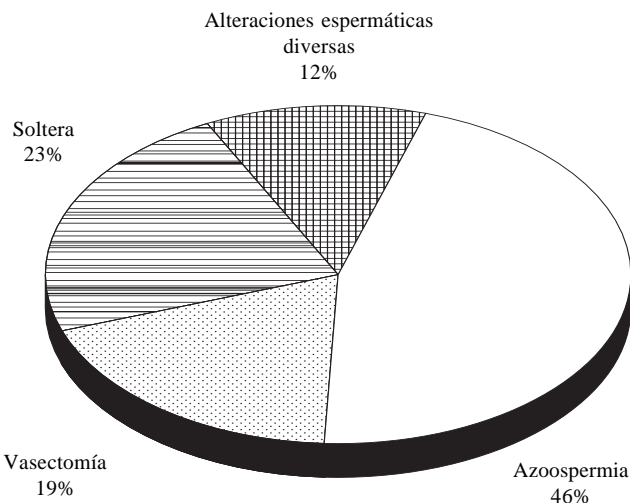


Figura 1. Etiología en su IIU heteróloga.

Cuadro 1. Inseminación heteróloga (n = 26).

Diagnóstico	Número de casos
Azoospermia	12
Vasectomía	5
Mujeres solteras	6
Alteraciones espermáticas severas	3
Total casos	26

Cuadro 2. Valores de referencia. Organización Mundial de la Salud (OMS).

Volumen	2.0 mL o más
pH	7.2 o más
Concentración espermática	20 x 10 ⁶ espermatozoides /mL o más
Número total de espermatozoides	40 x 10 ⁶ espermatozoides por eyaculado o más
Motilidad	50% o más con progresión anterógrada (categorías a y b), o 25% o más con progresión lineal rápida (categoría a) dentro de los 60 minutos de la eyaculación.
Morfología	*
Viabilidad	50% vivos o más, por ejemplo excluyendo el colorante
Leucocitos	Menos de 1 x 10 ⁶
Prueba de inmunobeads	Menos de 50% de espermatozoides móviles con partículas adheridas
Prueba MAR	Menos de 50% de espermatozoides con partículas adheridas

Cuadro 3. Inseminación homóloga (n = 18)

Diagnóstico	Número de casos
Esterilidad / Infertilidad inexplicable	9
Alta viscosidad seminal	2
Hipospermia	2
Aglutinación espermática	1
Preselección de sexo	2
Oligospermia	2
Total de casos	18

valecieron fueron que eran pacientes que ya habrían sido estudiadas y tenían un diagnóstico confirmado de azoospermia; en otros casos, éstas presentaban alteraciones espermáticas tan diversas como severas; los parámetros de referencia para llevar a cabo el diagnóstico final fueron de acuerdo con lo considerado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (*Cuadro 2*).

El número de casos no referidos a nuestro centro fueron diagnosticados en nuestra clínica a través de estudio espermático (espermatobioscopia directa). En esta estadística se incluyó a mujeres solteras. La inclusión al programa consistió en una entrevista previa con la psicóloga del grupo y con base en esta información se determinó si era factible dicho tratamiento. En ellas se llevaron a cabo estudios hormonales (FSH, estradiol), cultivo cérvico-vaginal (para descartar la presencia de *Chlamydia* o micoplasma), así como histerosalpingografía (con el objetivo de confirmar la permeabilidad tubárica), también hicimos determinación de progesterona plasmática en el día 22 del ciclo para confirmar ciclos ovulatorios. En esta selección de pacientes no detectamos inconvenientes para continuar su tratamiento. Quisiera destacar que esta condición no aumenta la tasa de embarazo *per se*, ya que la edad forma parte importante de la tasa de éxito. Este grupo de seis mujeres presentaba rangos de edad de entre 38-41 años de edad. La edad media de las pacientes manejadas en este protocolo es de 33.24 años con una desviación estándar de 5.51.

En el segundo grupo (*Cuadro 3*) fueron agrupadas las pacientes que iban a ser tratadas por inseminación intrauterina homóloga (cónyuge o pareja), este grupo estuvo compuesto

por (n = 18) pacientes; la etiología predominante para este rubro fue la esterilidad mayor a dos años, en el cual también integramos a la esterilidad inexplicable, esto significó 50% de los casos estudiados y tratados, el resto de los factores fueron las alteraciones espermáticas diversas y la preselección de sexo (*Figura 2*). En el tercero, fueron incluidas las que no requerían un procedimiento asistido, como es el coito programado. Estuvieron representadas por (n = 12) pacientes, siendo las disfunciones ovulatorias la causa principal de este grupo (*Cuadro 4*).

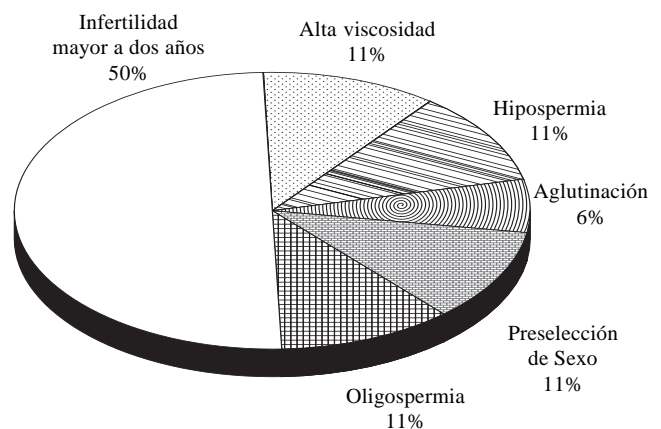
La causa principal de los ciclos cancelados se expone en el *cuadro 5*.

Las muestras espermáticas de donador oscilaban en promedio los 50.4 millones por mL; para el caso de la inseminación homóloga el promedio se encontraba en rangos de 10.7 millones por mL.

Protocolo de estimulación ovárica

Un gran número de pacientes anovuladoras que son infértiles requieren la participación de programas de estimulación ovárica a base de citrato de clomifeno, menotropinas o gonadotropinas recombinantes para una adecuada conclusión del tratamiento.

Protocolos existen múltiples, éstos varían de acuerdo con cada caso, así como con la experiencia del médico. En otros

**Figura 2.** Etiología en IIU homóloga.

Cuadro 4. Coito programado (n = 12).

Diagnóstico	Número de casos
Disfunción ovulatoria	8
Esterilidad inexplicable	4
Total de casos	12

Cuadro 5. Ciclos cancelados.

Causas	Ciclos cancelados
Baja respuesta a la inducción	8
Hiperestimulación ovárica	2
Abandono por la paciente del ciclo	1
	11

casos conviene mencionar que el factor económico podría ser determinante al momento de seleccionar la opción de inductor.

Nosotros seguimos el protocolo *clásico* de estimulación inicial de baja dosis (día tres del ciclo), que se irá ajustando de acuerdo con la respuesta. Posteriormente se llevan distintas evaluaciones por ultrasonido con transductor endovaginal, éstas para determinar el momento del incremento en dosis, hasta obtener el efecto ovárico (folicular) deseado. Existen varios investigadores (Van Santbrink y col., 1995)⁴ que confirman el empleo de este protocolo en pacientes infértiles oligomenorreicas. El uso de la hormona foliculo estimulante recombinante (rFSH) a baja dosis muestra seguridad y efectividad en los protocolos de inducción de ovulación, así como una mayor uniformidad entre los distintos lotes; por consiguiente, la posible cancelación del ciclo por la variación de respuesta folicular será muy baja.⁵

Las dosis iniciales serán seleccionadas de acuerdo con las características clínicas de las pacientes y tomando en cuenta la respuesta a las estimulaciones ováricas previas. El intervalo y la cantidad de la dosis se incrementarán de acuerdo con el umbral de la paciente y éstas se irán incrementando en pequeñas dosis.⁶

El protocolo utilizado por nosotros es *step-up* convencional, que es el de utilizar incrementos graduales de acuerdo con dosis-respuesta. Inicialmente la prescripción es de 75-150 UI/día de menotropinas (Merional, IBSA), con un aumento de 75 UI/día después de cinco días. En el presente protocolo estimulamos con menotropinas a 39 de los 87 ciclos realizados, no obteniendo ningún caso de hiperestimulación ovárica.

En nuestro centro el uso de recombinantes sigue siendo limitado debido al alto costo económico que esto representa para un sector de la población que atendemos. Sin embargo, no hemos obtenido *mala* calidad de ciclos utilizando únicamente menotropinas (*Cuadro 6*).⁷ La respuesta folicular fue variable en todos los ciclos; la conclusión de éstos fue a partir de obtener folículos por arriba de 17 mm, el protocolo usado intenta buscar ciclos con desarrollo monofolicular de *buena calidad*, ya que con esto minimizamos todos los efectos secundarios indeseables producidos por la inducción y las complicaciones inherentes a ésta.

Cuando el folículo ha alcanzado el desarrollo arriba mencionado efectuamos la aplicación de 10,000 U.I. de hGC por vía intramuscular (Choriomon, IBSA), esto fue programado 36 horas antes de la aplicación de la muestra espermática, que a su vez fue preparada en el laboratorio de andrología. Otro de los parámetros analizados para llevar a cabo la inseminación intrauterina, fue que el endometrio alcanzase de los 8 mm en adelante, así como la imagen observada fue de característica trilaminar. En nuestra casuística los embarazos registrados fueron logrados con un grosor endometrial de 11 mm en adelante (*Figura 3*).

Técnica de inseminación artificial

Al momento que la inducción de ovulación ha concluido de acuerdo con los criterios expuestos anteriormente, se cita a la paciente en el consultorio para la aplicación de la mues-

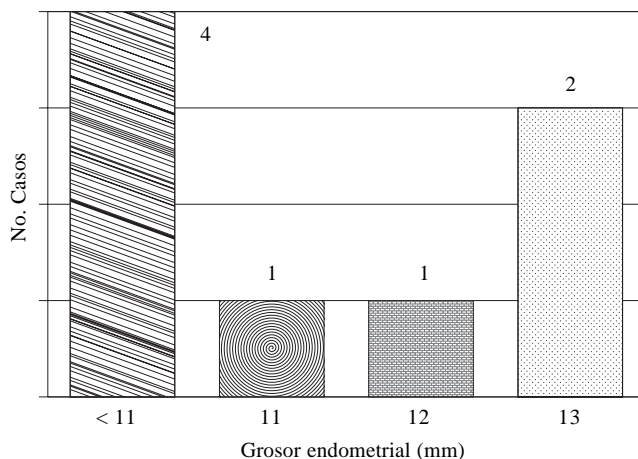


Figura 3. Número de embarazos de acuerdo con el grosor endometrial.

Cuadro 6. Procedimiento vs. esquema de inducción.

Procedimiento	Ciclo	HMG	HMG + CLO	CLO	HMG + FSH-r	HMG + CLO + FSH-r	Ciclo natural	Cancelados
Homóloga	24	15	1	1	1		2	4
Heteróloga	45	20	14	4	0			7
C.P.	18	4	7	2	1	1	1	2
Total	87	39	22	7	2	1	3	13

tra espermática (de acuerdo con el caso), ésta requiere un procesamiento en el laboratorio de andrología, en el cual se lava y capacita, de tal manera que exista la concentración y movilidad espermática deseada, y así poder mantener cifras adecuadas para la conclusión exitosa del procedimiento. Se coloca a la paciente en posición supina, se introduce un espéculo vaginal, con un hisopo se efectúa higiene cervical para así retirar el exceso de secreciones cervicovaginales existentes. A través de una sonda intrauterina con mandrin (Laboratoire C.C.D.) se precarga la muestra espermática (contenida en un tubo de ensayo) que previamente se ha preparado en el laboratorio. Se introduce la cánula precargada a través del cervix y se lleva a cabo la aplicación del material espermático. Al finalizar el procedimiento se retira la sonda.

Las indicaciones que nosotros sugerimos a la paciente posterior a la inseminación serán las siguientes:

1. Reposo en la mesa de exploración por 15 minutos.
2. Restringir actividad física y sexual por los 10 días siguientes al procedimiento.
3. Aplicación de perlas por vía vaginal o en toma oral de progesterona micronizada (Utrogestan, Corné) de 100 mg cada ocho horas, éstas no serán suspendidas hasta conocer el resultado, ya que si éste fuese positivo continuará su aplicación por algunas semanas más. Se sugiere revisión ultrasonográfica a las dos semanas del procedimiento para constatar las condiciones de la paciente y descartar la existencia de un saco gestacional.

Resultados

Han sido estudiadas y tratadas 56 pacientes en 98 procedimientos de reproducción asistida de baja complejidad (inseminación artificial). Éstas han sido congregadas en tres diferentes grupos.

En el primero se clasificaron a las pacientes que recibirían donación espermática (banco de semen) como opción terapéutica ante el factor masculino irreversiblemente alterado o, en su caso, ausencia de éste. En el segundo grupo se integró a aquellas pacientes que la muestra espermática tendría alteraciones, sin embargo, éstas podrían sufrir modificaciones sustanciales en la preparación previa (capacitación). En el tercero, agrupamos a las parejas que posterior a los estudios sobre fertilidad a los que fueron expuestas no habíamos detectado problema alguno, así que se tratarían mediante coito programado. Para el primer caso, contamos con 26 pacientes en las cuales se efectuaron 45 ciclos, obteniendo en ellas una tasa de éxito de 11.11% por ciclo; para el segundo grupo, o sea parejas que tendrían como opción la inseminación intrauterina con esperma previamente capacitado (inseminación homóloga), se han tratado a 18 pacientes con 24 ciclos de estimulación, lográndose en ellas una tasa de embarazo de 4.16% por ciclo; en el último grupo fueron tratadas 12 pacientes con 18 ciclos, obteniendo una tasa de 11.11%. Estas pacientes presentaban en el ma-

yor número de los casos una disfunción ovulatoria de fondo como causa de infertilidad de origen. Como ya se ha mencionado, fueron cancelados 11 ciclos por alteraciones en la respuesta ovárica. En la medición endometrial efectuada en todos estos ciclos el desarrollo endometrial alcanzó al menos los 8 mm de grosor, detectándose que los embarazos logrados con protocolos de estimulación de baja dosis se habrían logrado cuando éste se encontraba por arriba de 11 mm (*Figura 3*).

Nuestra experiencia no marca diferencias significativas endometriales cuando la conclusión del tratamiento ha sido vía homóloga o heteróloga, ya que la aplicación de la muestra espermática no interviene en la calidad del endometrio, pues ésta es inherente a los niveles endógenos estrogénicos (producidos por el folículo ovárico) y no a la selección de la muestra en sí.

Discusión

Varias han sido las conclusiones que hemos sacado del presente trabajo. Éstas serían las siguientes:

1. La medición y el grosor endometrial son fundamentales, ya que como sabemos y hemos comprobado, la tasa de embarazo logrado en este trabajo tiene una relación directa con este aspecto; demostrando así que en los embarazos logrados el endometrio estuvo en diámetros mayores a 11 mm.
2. Los protocolos de inducción de ovulación con baja dosis de inductores buscan un desarrollo monofolicular. Dichas dosis logran efectos positivos en cuanto a hiperestimulación y respuesta ovárica se refiere, así como la baja tasa de complicaciones obstétricas (en su caso), ya que estos aspectos disminuyen; sin embargo, por otro lado, la tasa de embarazo lograda es baja.
3. No necesariamente se logra aumentar la tasa de embarazo en mujeres solteras *per se*, ya que mucho dependerá del factor edad, que generalmente caracteriza a estas pacientes, ya que en términos reales son pacientes que cursan con edad mayor a 38 años, por lo cual no podría esperarse una mayor tasa de embarazo, ya que como sabemos el incremento en la edad va en detrimento de la tasa.
4. En este estudio se compara la tasa de embarazo entre procedimientos homólogos y heterólogos, encontrando que la tasa prácticamente se triplica en el segundo caso, lo que podría suponer que las muestras espermáticas de *baja calidad* o con alteraciones en alguno de los rubros mencionados anteriormente, disminuyen considerablemente su porcentaje de éxito.

Referencias

1. Noyes RW, Hertig AT, Rock J. Dating the endometrial biopsy. *Fertil Steril* 1950; 1: 3-25.
2. Hirano T, Higuchi T, Katsuragawa H, Inoue T, Kataoka N, Rim Park K. CD9 is involved in invasion of human trophoblast-like cho-

riocarcinoma cell line, BeWo cells. *Mol Hum Reprod* 1999; 5(2): 168-74.

3. Liu HC, Jones GS, Jones HWJ, Rosenwaks Z. Mechanisms and factors of early pregnancy wastage in in-vitro fertilization embryo transfer patients. *Fertil Steril* 1988; 50: 95-101.

4. Van Santbrink EJ, Donderwinkel PF, Van Dessel TJ, Fauser BC. Gonadotrophin induction of ovulation using a step-down regimen: single centre clinical experience in 82 patients. *Hum Reprod* 1995; 10: 1048-53.

5. Góngora A. Inseminación intrauterina y donación espermática. Alternativa ante la esterilidad de origen masculino. *Rev Hospital Juárez de México* 2003; 70(2): 58-60.

6. Fuh KW. Intrauterine insemination: effect of the temporal relationship between the luteinizing hormone surge, human chorionic gonadotrophin administration and insemination on pregnancy rates. *Hum Reprod* 1997; 12: 2162-6.

7. Góngora A, Miranda JA. Diagnóstico etiológico de la pareja infértil. *Revista Médica del Hospital de la Mujer* 2004; 1: 8-11.