

La estimulación endometrial con gonadotrofinas genera un mejor desarrollo endometrial comparado con estrógenos sintéticos. Evaluación mediante endometrioscopia

Guillermo Marconi, Matías Marconi, Martín Vilela, Laura Ponte

Reproducción 2009; 24: 101-103

Introducción

Históricamente el endometrio fue estudiado por vía histológica. Esta metodología tiene la gran deficiencia de ser un estudio *in vitro* donde el tejido es retirado de su sitio natural y sometido a diferentes procedimientos que incluyen la desecación, fijación, tinción, para luego analizar sus características en el microscopio. Este estudio se realiza sobre un tejido que está “muerto” y fuera de su asiento natural.

En los últimos años nos hemos dedicado a estudiar tejidos *in vivo* previa inyección de azul de metileno para su tinción. El azul de metileno es un colorante vital que necesita alteración de la integridad de la membrana citoplasmática y un daño general celular para penetrar y pigmentar las estructuras celulares.¹⁻²

Alentados por las conclusiones elaboradas a partir de las diversas imágenes salpingoscópicas que se obtenían al teñir los núcleos de las células dañadas del epitelio tubario con azul de metileno³⁻⁴ decidimos realizar la misma experiencia en la cavidad uterina y tratar de observar si había una expresión similar en la superficie del endometrio tomando en cuenta los diferentes momentos del ciclo. Para esto se utilizó la “endometrioscopia”: observación del comportamiento histológico endometrial previa inyección de azul de metileno en la cavidad uterina y posterior observación magnificada con el microcolpohisteroscopio (*Hamou II, Storz, Alemania*). El resultado de esta investigación nos demostró una perfecta correlación entre la observación endometrial directa y la histología.

De esta manera hemos sido capaces de distinguir “solo mirando”, si el endometrio teñido correspondía a la fase proliferativa, secretora temprana o “ventana implantatoria”.⁵

El presente estudio tiene como objetivo:

Objetivo 1: demostrar por “endometrioscopia” que el endometrio desarrollado con 17 β estradiol (E2) (*Progynova*®, *Schering, Argentina*) y progesterona micronizada (P=0) (*Utrogestan*®, *Ferring, Argentina*) es completamente diferente a aquel estimulado con bajas dosis gonadotrofinas recombinantes urinarias (*Menopur*®, *Ferring, Argentina*).

Objetivo 2: demostrar cómo estos hallazgos pueden mejorar los resultados en la tasa de embarazo y la tasa de implantación (IR) en ciclos de transferencia de embriones criopreservados, dependiendo del estímulo utilizado para la preparación endometrial, ya sea administrando E2+P=0 o gonadotrofinas para ello.

Material y métodos

Se estudiaron prospectivamente 59 pacientes para ambos objetivos.

Objetivo 1: se incluyeron 23 pacientes a las que se les indicó una cirugía laparoscópica por causa ginecológica y que aceptaron voluntariamente participar en la realización de una “endometrioscopia”, previa toma de la medicación a estudiar. Se las dividió en dos grupos: Grupo estrógenos + progesterona (E2+P=0) y Grupo gonadotropinas (GT). Se utilizó un tercer grupo de pacientes sin medicación como Grupo control.

• Grupo A (control: n= 7): pacientes fértiles con ciclos menstruales regulares. La endometrioscopia se realizó entre el día 19 y 21 del ciclo, que corresponde a la ventana implantatoria.

Correspondencia: Guillermo Marconi
E-mail: drgmarconi@yahoo.com

- Grupo B (gonadotropinas: n= 8): se administraron 75 IU/día de *Menopur*[®], comenzando el 5^o día del ciclo, teniendo como objetivo una respuesta mono o bifolicular. Se continuó con dicha medicación hasta alcanzar al menos un folículo de 18mm, momento en el que se indicó la aplicación de 10.000 IU hCG (*Gonacor*[®], *Ferring*, Argentina). A los 5 días se realizó la endometrioscopia (día de la supuesta transferencia embrionaria).
- Grupo C (E2+P=0: n= 8): se administraron 4 mg/día de *Progynova*[®] a partir del 2^{do} día del ciclo. Cuando el endometrio alcanzó un espesor de 8mm, se comenzó con *Utrogestan*[®] 600mg/día. La endometrioscopia se realizó al 4^{to} día de la P=0.

En los grupos B y C se realizó la endometrioscopia el día supuesto de la transferencia embrionaria.

En todas la pacientes se tomó una biopsia endometrial para fechado histológico.⁶

Objetivo 2: se seleccionaron 36 pacientes a las que se les realizaría transferencia de embriones criopreservados, dividiéndolas en 2 grupos:

- Grupo A (E2+P=0): 23 pacientes. Protocolo clásico.
- Grupo B (gonadotrofinas): 13 pacientes. Gonadotrofinas en baja dosis.

Resultados:

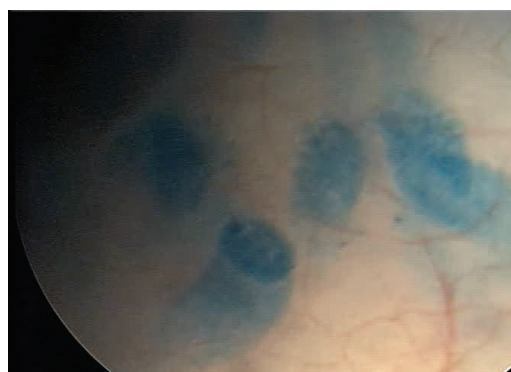
Objetivo 1:

- Grupo A-B: en ambos grupos se observó similar desarrollo endometrial. Glándulas endometriales bien desarrolladas, tortuosas y repletas de azul de metileno con bocas anchas y abiertas. La base de las glándulas no se rellena de colorante, probablemente por presentar el inicio de su propia secreción. Se observó mayor concentración en ambos cuernos uterinos (especialmente en el cuerno ipsilateral al ovario que ovuló). No se observó tinción de células endometriales superficiales. Esto sugiere un desarrollo endometrial que corresponde al día 19-21 (Figuras 1 y 2).

Figura 1. Ciclo natural.



Figura 2. Gonadotrofinas.



- Grupo C: tinción de gran cantidad de células endometriales superficiales, glándulas inmaduras con bocas cerradas rodeadas de células grandes. El color blanquecino del endometrio sugiere una pobre vascularización. La visión general sugiere un endometrio proliferativo más que secretorio (Figuras 3 y 4).

En todas las pacientes se realizó biopsia endometrial selectiva cuya anatomía patológica informó: "Endometrio día 19-23 del ciclo".

Figura 3. E2 + P=0.

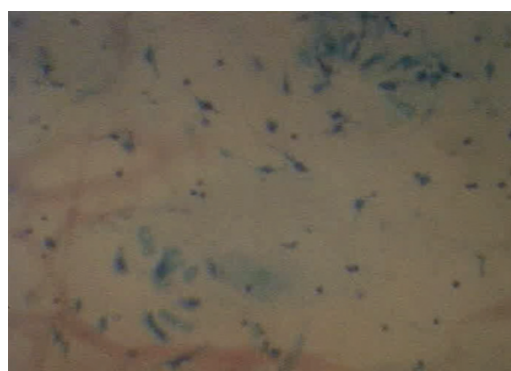
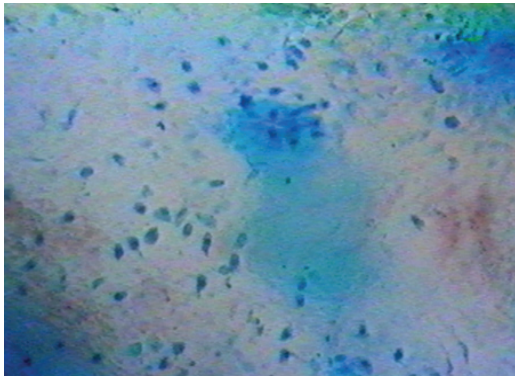


Figura 4. Endometrio proliferativo.**Objetivo 2:**

	Edad	Embriones Criopreserv.	Embriones Transferidos	Endometrio (mm.)	IR	Embarazo por transfer
E2 + P=0 23 casos	37±4,2 (30-45)	4,0±1,3	3,0±1 (1-3)	9,0±1,5	9,1%	5 (21,7%)
Gonadot. 13 casos	36,3±3,8 (31-45)	4,1±1,4	3,2±0,7 (3-5)	8,6±1,3	30,8%	7 (53,8%)
NS						5 twins 71,4%

Conclusiones

Las gonadotrofinas aparentan ser mejores en el desarrollo endometrial para la transferencia de embriones criopreservados. La razón de esto podría ser que el útero recibe directamente E2 y P=0 desde el ovario, a diferencia del protocolo clásico en el cual se administra E2 por vía oral, el cual sufriría posteriormente un proceso de metabolización que modificaría su acción natural afectando su acción sobre el endometrio.

Resumiendo podríamos decir que:

1. Por primera vez se puede objetivar por un medio natural (endometrioscopia) que el endometrio estimulado con gonadotropinas es igual al desarrollado naturalmente.

2. El endometrio estimulado con E2+P=0 por vía oral no es físicamente igual al endometrio natural; sino más bien se muestra inmaduro.
3. Los E2 y P=0 naturales llegarían directamente al útero por vía de una contracorriente útero-ovárica que evitaría la circulación sistémica, lo cual tendría un efecto aparentemente beneficioso para el desarrollo endometrial.
4. Por esto parecería que el estrógeno de origen ovárico sería mejor que aquel que se administra por vía oral para la preparación endometrial para la transferencia de embriones criopreservados.
5. La circulación útero – trompa – ovario es más necesaria, complicada y desconocida de lo que creemos.

Referencias

1. Meresman G, Bilotas M, Buquet R, Barañao R, Sueldo C, Tesone M. Gonadotropin-releasing hormone agonist induces apoptosis and reduces cell proliferation in eutopic endometrial cultures from women with endometriosis. *Fertil Steril* 2003;80 (Suppl 2):702-707.
2. Meresman G, Auge L, Barañao R, Lombardi E, Tesone M, Sueldo C. Oral contraceptives suppress cell proliferation and enhance apoptosis of eutopic endometrial tissue from patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002;77(6):1141-1147.
3. Marconi G, Auge L, Sojo E, Young E, Quintana R. Salpingoscopy: systematic use in diagnostic laparoscopy. *Fertil Steril* 1992;57(4):742-746.
4. Marconi G, Quintana R. Methylene blue dyeing of cellular nuclei during salpingoscopy, a new in vivo method to evaluate vitality of tubal epithelium. *Hum Reprod* 1998;13(12):3414-3417.
5. Marconi G, Vilela M, Quintana R, Diradourian M, Young E, Sueldo C. New observation on endometrial physiology after transcervical injection of methylene blue dye. *Fertil Steril* 2004;82(6):1700-1704.
6. Noyes R, Hertig A, Rock J. Dating the endometrial biopsy. *Fertil Steril* 1950;1:23.