

FACTOR UTERINO DE INFERTILIDAD

RESUMEN

El útero es un órgano dinámico. No solo responde y sufre modificaciones a las señales hormonales del ciclo menstrual, sino que también está constituido por tejidos complejos, con importantes funciones anatómicas y paracrinas, siendo su componente más dinámico el endometrio, con su serie de fenómenos cíclicos, sincrónicos y complejos que lo caracterizan, modulados y mediados por una plétora de agentes bioquímicos producidos localmente. Toda la secuencia dinámica de fenómenos morfológicos y bioquímicos contribuye a la implantación del embrión y se repiten para nutrirlo y sostenerlo en las primeras etapas de su desarrollo.

Palabras claves: Útero, Endometrio, Implantación, Receptividad endometrial, Desarrollo embrionario, Leiomiomas, Histeroscopia.

Iván Valencia-Madera¹, Pablo Valencia-Llerena², Stalin Ordóñez-Guzmán³

Rev Per Ginecol Obstet. 2006;52(1):89-99

1. Director Científico del Centro Médico de Fertilidad y Esterilidad (Cerefes) Quito
2. Jefe del Laboratorio *in vitro* del Cerefes
3. Médico Ginecólogo Tratante del Cerefes

ABSTRACT

The uterus is a dynamic organ. It not only suffers modifications and responds to menstrual cycle hormone signals, but also consists in complex tissues with important anatomic and paracrine functions. The endometrium is its most dynamic component, with characteristic series of cyclic, synchronic and complex phenomena modulated and regulated by several locally produced biochemical agents. The entire dynamic sequence of morphologic and biochemical phenomena contributes to the embryo implantation as well as its nourishing and maintenance during the first development stages.

Keywords: Uterus, Endometrium, Implantation, Endometrial receptivity, Embryo development, Leiomyoma, Hysteroscopy.

INTRODUCCIÓN

El útero es el órgano muscular del aparato reproductor femenino que tiene un papel determinante, no solo

en el proceso de la concepción sino también en el mantenimiento de la gestación lograda. Las principales funciones fisiológicas del útero son:

1. Receptáculo de los espermatozoides, completando su capacitación y facilitando su transporte hacia los ostia tubáricos;
2. Proporcionando un endometrio apto para el fenómeno de implantación embrionaria mediante cambios de decidualización; y,
3. modificando su estructura a través de la capacitación de sus fibras musculares, mayor vascularización y cambios bioquímicos, para mantener *in situ* al producto de la concepción.

El factor uterino, forma parte de la infertilidad multifactorial en un 50% de casos; pero, considerado como factor responsable único, su incidencia está entre 5% y 12%.

El presente capítulo revisará los diferentes aspectos involucrados en el factor uterino de infertilidad, poniendo especial énfasis en su anatomofisiología, batería de métodos diagnósticos y las opciones terapéuticas actualmente disponibles para cada caso en particular, así como las perspectivas que nos proporcionan en la actualidad las diferentes técnicas en reproducción asistida (TRA).

EMBRIOLOGÍA Y RECuento ANATOMOFISIOLÓGICO

En el tercer mes del desarrollo embrionario, los conductos de Müller se fusionan parcialmente. Su porción craneal da origen a las trompas de Falopio y a la estructura superior del útero, mientras que la porción inferior da lugar al cuello uterino y tercios superiores de la vagina y, finalmente, la porción caudal forma la placa vaginal. Los tres defectos de desarrollo más comunes del sistema mulleriano son: ⁽¹⁾

Agenesia

Representada por el conocido síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser, que comprende ausencia de vagina asociada a variadas anomalías de desarrollo uterino: ausencia total, hemiútero lateral, útero en línea media sin cérvix, etc.

Defectos de fusión lateral

Es el tipo más común de defecto mulleriano, resultando órganos simétricos o asimétricos, obstructivos o no-obstructivos. Son el resultado de la falla de formación de uno de los conductos mullerianos o semifusión de un conducto.

Útero septado/arcuato

Es el defecto uterino más comúnmente observado. Un proceso defectuoso de reabsorción del tejido localizado entre los conductos mullerianos fusionados da como resultado un septo uterino que puede extenderse parcialmente a través del útero, o alcanzar la longitud total del cuello uterino. El útero septado presenta una superficie externa normal, pero posee dos cavidades endometriales, en contraste con el útero bicorne que se caracteriza por presentar una

indentación a nivel fúndico. El útero arcuato tiene un septo leve en la línea media, con una indentación mínima de la cavidad fúndica. Ha sido variablemente clasificado como útero septado, bicorne o variante normal. ⁽²⁾

Útero unicorn

Es el típico ejemplo de un defecto asimétrico de fusión lateral. Posee una cavidad uterina usualmente normal, con su respectiva trompa y cérvix, mientras que el conducto defectuoso puede presentar variadas configuraciones.

Útero bicorne

Presenta indentación a nivel fúndico con vagina generalmente normal. En estos casos, la fusión de los conductos puede ser completa, parcial o mínima.

Útero didelfo

Es un doble útero consecuencia de la falla de fusión de los dos conductos mullerianos, produciendo duplicación de las estructuras reproductivas. Generalmente, la duplicación está limitada al útero y cérvix (didelfo – *bicollis*), aunque puede asociarse a duplicación de vejiga, uretra, vagina e incluso ano.

Defectos de fusión vertical

Consecuencia de una fusión defectuosa de la porción caudal o terminal de los conductos mullerianos y seno urogenital o problemas de canalización vaginal. Resulta en una vagina septada y agenesia o disgenesia cervical, que puede ser obstructiva o no-obstructiva.

El 20% a 40% de mujeres portadoras de defectos mullerianos presentan anomalías renales: ⁽³⁾ agenesia renal ipsilateral o anomalías del tracto urinario superior. En una

serie reportada ⁽⁴⁾, por ejemplo, el 37% de mujeres con riñón solitario tenía anomalías genitales.

Anatómicamente, el útero puede ser dividido en tres partes: fondo, cuerpo e istmo, que se continúa con el cuello uterino. Está constituido por fibras musculares lisas dispuestas circularmente y su cavidad está recubierta por la mucosa endometrial.

Fisiológicamente, es un órgano altamente especializado y dinámico encargado de proporcionar el desarrollo y nutrición adecuados al producto de la concepción. El endometrio presenta características morfológicas y bioquímicas con cambios cíclicos e inclusive dramáticos regulados por la actividad hormonal ovárica. El endometrio es una estructura tisular compleja que posee varios tipos de células: ⁽⁵⁾ epiteliales glandulares y lumbinales, fibroblastos, células estromales y vascularizadas de músculo liso, etc., que son blanco de la acción esteroidea gonadal. Tienen una actividad endógena para la producción de prolactina y prostaglandinas, entre otras sustancias. Durante la fase folicular y sometido a la acción de los estrógenos prolifera y crece; tras la ovulación, la progesterona provoca importantes cambios en la morfología y función secretora endometrial.

Actualmente, se lo considera como un órgano que participa activamente en el proceso de implantación embrionaria. El reconocimiento mutuo del embrión en desarrollo y el endometrio, implica un contacto físico cercano posiblemente con la ayuda de extensiones pinopódicas en la superficie luminal del epitelio. Es factible que sean esenciales

múltiples factores endocrinos y locales, tales como moléculas de adherencia, integrinas, factor inhibidor de la leucemia y otras citoquinas, para garantizar la nidación. La expresión de factores de inmunodepresión también está regulada en tiempo y espacio para evitar el rechazo del embrión en las etapas tempranas del proceso implantatorio.

La implantación embrionaria es un proceso dinámico que requiere una serie de interacciones celulares específicas y cambios endometriales.⁽⁶⁾ Sus fases incluyen: a) aposición, 2) adhesión, y 3) invasión. El embrión entra en la cavidad uterina en estadio de mórula compacta o blastocisto temprano, aproximadamente 4 días después de la ovulación, y permanece en las secreciones uterinas por 48 a 72 horas, mientras finaliza su proceso de desarrollo hasta blastocisto expandido y logra salir de la zona pelúcida, eclosionándola; entre los días 5 y 7 postovulatorios empieza a interactuar con la superficie uterina, que debe ser receptiva al contacto. El período durante el cual el blastocisto está receptivo se le denomina ventana de implantación.⁽⁷⁾

PATOLOGÍA UTERINA

ANOMALÍAS DEL DESARROLLO

En 1988, la Sociedad Americana de Fertilidad (AFS), actualmente Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM)⁽⁸⁾, propuso una forma estandarizada de la clasificación de los defectos mullerianos (Figura 1), de visión descriptiva y focalizada especialmente a los defectos de fusión vertical y, por tanto, en la disgenesia uterina. Adicionalmente, considera las anomalías asociadas a nivel de vagina, cérvix, trompas uterinas y sistema renal.

Alteraciones de los conductos de Müller

La incidencia de anomalías congénitas uterinas es difícil de determinar, dado que muchas mujeres portadoras no son diagnosticadas, especialmente los casos asintomáticos. Se presentan en apenas el 2% a 4% de mujeres fértiles que han procreado normalmente⁽⁹⁾ y en este estudio de Simon y col. se señala la frecuencia y tipo de anomalía en 679 mujeres investigadas a través de histerosalpingografía (HSG), reportando 90% de

úteros septados, 8% de útero bicorne y 5% de útero didelfo.

La imposibilidad para concebir no es el denominador común en mujeres con anomalías congénitas del útero. Éstas más bien intervienen complicando el proceso gestacional de diversas maneras: aborto habitual, partos pretérmino, presentaciones fetales anómalas, acretismo placentario, etc. En resumen, las anomalías uterinas típicamente no impiden la concepción e implantación embrionaria y las pacientes sometidas a fertilización *in vitro* (FIV) presentan similares tasas de embarazo clínico en comparación con mujeres con útero normal que logran su gestación a través de la misma técnica de reproducción asistida (TRA).⁽¹⁰⁾

PROCESOS INFECCIOSOS

Procesos infecciosos agudos

Se trata de cuadros de endometritis por una infección localizada en la mucosa uterina, provocando un tejido inapropiado para la implantación embrionaria. Puede ser secundaria a procesos sépticos posparto o postaborto, operación cesárea o miomectomía infectadas, pero con mayor frecuencia aparecen iatrogénicamente en forma primaria y directa a consecuencia de medidas inapropiadas de asepsia y antisepsia al efectuar maniobras intrauterinas de tipo instrumental: histerometría, biopsias, colocación de dispositivos intrauterinos (DIU) o radio intracavitario, histerosalpingografía, histerosonografías, histeroscopias, inseminación intrauterina (IIU), etc.

Los organismos que con mayor frecuencia invaden el endometrio son del grupo anaeróbico –*Bacteroides fragilis*, *peptococcus*, *peptoestrep-*

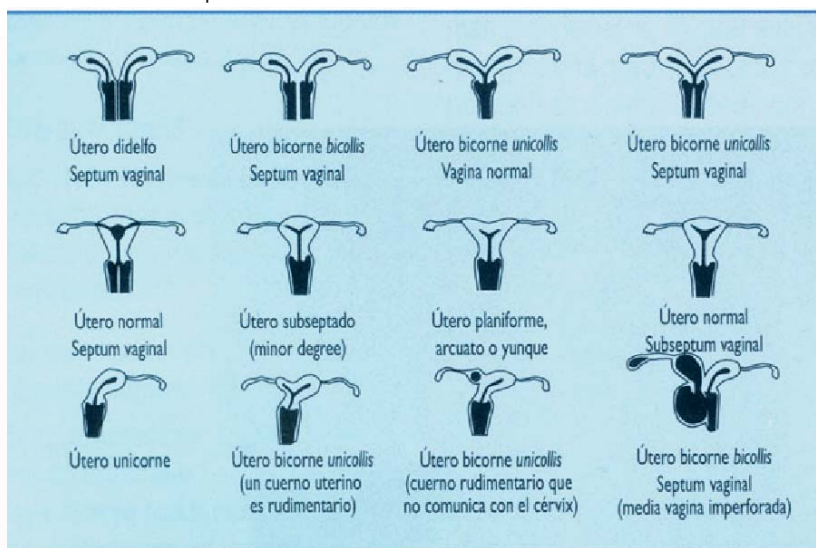


Figura 1. Alteraciones de los conductos de Müller

tococcus y *Clostridium sp.* – y del grupo aeróbico –*Streptococcus B*, *Enterococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*. Con menor frecuencia, se encuentran agentes etiológicos virales, citomegalovirus, herpes, *mycoplasma*, *Chlamydia trachomatis*, etc. En forma secundaria, puede ser consecuencia de una infección por vía hematogena o debida a invasión por contigüidad de una cervicitis o salpingitis.⁽¹¹⁾

Procesos infecciosos crónicos

Representados por la endometritis tuberculosa que invade la mucosa uterina por diseminación hematogena, teniendo como foco primario primordialmente al pulmón y menos común al riñón. En la actualidad, se la considera como entidad rara, debido a la extensión masiva de profilaxis preventivas, por un lado, y a la utilización de antibióticos altamente eficaces, por otro.

ALTERACIONES TRÓFICAS

El endometrio es marcadamente sensible a los cambios cíclicos en las fases proliferativa y secretora y, cualquier desequilibrio en ellas puede alterar su ambiente, provocando la aparición de infertilidad.

Atrofia endometrial

La falta de estímulo estrogénico primario (ovárico) o secundario (extraovárico) conduce a mediano o largo plazo a un disminuido crecimiento de la mucosa endometrial y su consiguiente adelgazamiento o ausencia. Así mismo, la administración constante y prolongada de ciertos progestágenos, como la medroxiprogesterona o de la serie 19-nor, provocan un efecto de hipotrofia y/o atrofia endometrial.

Se ha sugerido también que, por su efecto antiestrogénico, la administración de dosis altas de citrato de clomifeno como inductor de la ovulación puede producir atrofia endometrial. Sin embargo, estudios de los niveles de receptores para estrógenos y progesterona en el período preimplantación, no han demostrado disminución en su número ni en sus propiedades fijadoras.⁽¹²⁾

Dickey y col.⁽¹³⁾ demostraron una correlación positiva entre el grosor endometrial en la ecografía transvaginal a mitad del ciclo y la fertilidad en la fertilización *in vitro* e inducción de la ovulación. El grosor endometrial fue menor con el uso de clomifeno que con la gonadotropina menopáusica humana (hMG).

Hiperplasia endometrial

Cuando se rompe el equilibrio estrógeno-progesterona, prevaleciendo el primero, el endometrio es sometido a una sobrestimulación que conlleva a aumento de su espesor gracias al efecto proliferativo. Está asociada a trastornos de la función ovárica, representada usualmente por ciclos anovulatorios con producción estrogénica elevada o persistente.

Clínicamente, su manifestación más importante es la hemorragia uterina disfuncional o la pseudo-menstruación anovulatoria. Suele ser consecuencia de un síndrome de ovario poliquístico, hiperplasia nodular del estroma cortical, tecomas, tumores de la granulosa, síndrome de folículo no roto luteinizado, persistencia folicular, quistes simples del ovario, etc. Entre las causas extraováricas, tenemos hiperprolactinemia, estados de hiperadrenocorticismo, obesidad y administración exógena de varios tipos de estrógenos.⁽¹⁴⁾

SINEQUIAS Y/O ADHERENCIAS

Tienen como antecedentes la endometritis infecciosa, aguda o crónica y la práctica de varios procedimientos mecánico-quirúrgicos dentro de la cavidad uterina, realizados bajo inadecuadas medidas de desinfección previa de vagina, cérvix o del mismo instrumental utilizado. La Sociedad Americana de Fertilidad ha propuesto, en 1988, una clasificación⁽⁸⁾ de las adherencias intrauterinas, de acuerdo a la extensión de la cavidad afectada, a sus características de consistencia (laxas-densas) y al



Figura 2. Síndrome de Asherman por histerosalpingografía

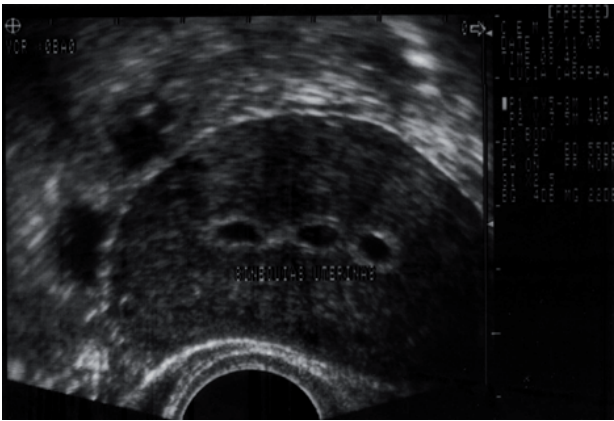


Figura 3. Síndrome de Asherman por histerosonografía

patrón menstrual resultante. Según el puntaje alcanzado, las encasilla en estadios leve, moderado y severo, añadiendo la recomendación terapéutica y el pronóstico para fertilidad.

El cuadro clínico de adherencias y/o sinequias en el interior de la cavidad uterina, obliterándola parcial o totalmente, lo representa el conocido síndrome de Asherman. En otras ocasiones, los legrados instrumentales dejan como secuelas la presencia intracavitaria de lesiones focalizadas de tejido fibrocontráctil de tamaño y localización variables, que individualmente también interfieren en la nidación embrionaria (Figuras 2 y 3).

TUMORACIONES

Las tres neoplasias benignas más importantes del útero son: leiomiomas, adenomiosis y pólipos endometriales.

Leiomiomas (miomas, fibromas, fibroleiomiomas)

Son tumores que se originan en el tejido muscular liso del útero y se cree que se producen por mutaciones somáticas en las células miometriales que producen una pér-

didada progresiva de la regulación del crecimiento.⁽¹⁵⁾ El tumor crece por clonación anormal de células derivadas de una sola célula progenitora en la cual apareció la mutación original, pero los leiomiomas son monoclonales. Además de las células musculares lisas, contienen una cantidad incrementada de masa proteica extracelular (colágeno y elastina) y están rodeados de una fina pseudocápsula de tejido areolar y fibras musculares comprimidas.

La presencia de miomas múltiples en el mismo útero (miomatosis) es más frecuente que la de los miomas individuales, lo cual avala la teoría de una predisposición genética; sin embargo, la herencia familiar de miomas uterinos no ha sido bien estudiada.⁽¹⁶⁾ Su epidemiología va paralela a la ontogenia y cambios en el ciclo de vida de las hormonas reproductivas, especialmente los estrógenos, pero no necesariamente se los involucra en su génesis.

No se ha descrito su presencia en edad prepuberal, pero sí ocasionalmente en adolescentes. La mayoría de mujeres portadoras de lei-

omiomas sintomáticos se halla entre los 30 a 40 años y son clínicamente aparentes en 25% de ellas. Son detectados a través del estudio histopatológico en el 80% de úteros extraídos quirúrgicamente.^(17,18) Mujeres de raza negra presentan una incidencia doble o triple de leiomiomas en relación a las de raza blanca, hispánicas y asiáticas.

Los leiomiomas pueden ser únicos o múltiples, de tamaño muy variable: microscópicos, pequeños, medianos y grandes. Se pueden localizar a nivel del cérvix (cervicales) o cuerpo uterino (corporales); topográficamente se sitúan inmediatamente por debajo de la capa serosa (subserosos), en el espesor del miometrio (intramurales), por encima de la mucosa endometrial (submucosos), y una variedad poco común que deriva del miometrio y se desarrolla entre las dos hojas del ligamento ancho (intra-ligamentarios). Los subserosos y submucosos pueden a su vez ser pediculados y sésiles. Suelen sufrir modificaciones histopatológicas de tipo degenerativo: mixomatosa, hialina, quística, calcárea, roja y maligna o sarcomatosa.

Las manifestaciones clínicas están íntimamente relacionadas a su número, tamaño, localización, topografía y fenómenos degenerativos secundarios. Son atribuibles a ellos tres distintas categorías de síntomas:

- Hemorragia uterina anormal y/o trastornos menstruales en exceso.
- Dolor y sensación de opresión pélvica.
- Disfunción reproductiva (infertilidad y pérdidas gestacionales). Son causa poco frecuen-

te de infertilidad, pero pueden ser motivo de estados de subfertilidad o estar asociados a otros factores. La principal causa de infertilidad es la presencia de miomas submucosos que protruyen a la cavidad uterina, deformándola en grado variable y ocasionando fenómenos compresivos a nivel de la mucosa endometrial, disminuyendo su vascularización y su propiedad de receptividad, obstaculizando la implantación del embrión.

La Sociedad Europea de Histeroscopia (SEH) ha reportado un útil método para categorizar clínicamente a los miomas submucosos.⁽¹⁹⁾ De acuerdo a este sistema, el tipo 0 protruye totalmente la cavidad endometrial, el tipo 1 tiene al menos 50% de su volumen en la cavidad con el resto en la pared miometrial, y el tipo 2 es menos de 50% endocavitario y, por tanto, el núcleo tumoral mayor permanece en el miometrio. Los tipo 0 y 1 son susceptibles de ser resecados por histeroscopia.

Menos frecuente es la presencia de leiomiomas intramurales cervicales o fúndicos que, al alcanzar determinado volumen, ocasionan fenómenos de obstrucción o distorsión mecánica del canal endocervical y de las trompas de Falopio. Recientes reportes⁽²⁰⁾ de mujeres sometidas a fertilización *in vitro* (FIV) sugieren que los leiomiomas intramurales que alcanzan un diámetro de 4 a 5 cm pueden afectar la contractilidad uterina o alterar una función endometrial normal, afectando la implantación embrionaria.

Adenomiosis

Se refiere a la presencia de estroma y glándulas endometriales en el interior de la musculatura uterina. Puede aparecer de manera microscópica o formar nódulos y/o tumoraciones que clínicamente se asemejan a los leiomiomas (adenomiomas).

Su incidencia típica es entre los 40 a 50 años de edad, razón por la cual no se la considera como problema de infertilidad.

Pólipos endometriales

Se trata de una hiperplasia exagerada y localizada de glándulas endometriales y estroma, que forman proyecciones sésiles o pediculadas desde la superficie del endometrio. Únicos o múltiples (poliposis), pueden tener tamaño variable, de pocos milímetros a varios centímetros. Su incidencia de malignización es de 0,8%⁽²¹⁾

Aparecen de modo excepcional en mujeres menores de 20 años y su incidencia aumenta sostenidamente conforme avanza la edad de la mujer.

Son responsables de aproximadamente 25% de los casos de hemorragia uterina anormal y el sangrado menstrual irregular y abundante es su síntoma más frecuente, siendo en la mitad de los casos sintomáticos. Cuando son múltiples o únicos pero de desarrollo importante, alteran la cavidad endometrial, provocando infertilidad al actuar como cuerpo extraño. En nuestra institución, es frecuente su hallazgo (25% a 28%) mediante la práctica rutinaria de histerosonografía a toda paciente que consulta por infertilidad.

METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA

HISTORIA CLÍNICA

La anamnesis estará orientada a detectar antecedentes de origen obstétrico y/o ginecológico capaces de ser causas etiológicas de factor uterino de infertilidad primaria o secundaria: partos traumáticos, operaciones sobre el útero (cesáreas, miomectomías, uretroplastias), maniobras instrumentales intrauterinas, uso de dispositivo intrauterino, legrados instrumentales, etc. Se averiguará sobre la existencia de trastornos menstruales en exceso o déficit, hemorragia uterina anormal, secreción genital purulenta, etc.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Es posible en pocos casos la observación de la protrusión de un pólipo endocervical o endometrial por medio del examen especular, o la presencia de un útero *bicollis*. La palpación bimanual puede detectar con frecuencia la presencia de nódulos subserosos o intramurales-subserosos que han alcanzado determinado volumen.

BIOPSIA ENDOMETRIAL Y LEGRADO UTERINO INSTRUMENTAL

El estudio histofisiológico del endometrio obtenido mediante una de las técnicas señaladas y realizado en la fase proliferativa del ciclo (días 8 a 10) es de valor para el diagnóstico de procesos infecciosos, hiperplasia y pólipos endometriales; en la fase secretoria (días 20 a 22), para establecer y fechar los cambios de secreción endometrial con objeto de detectar una fase lútea adecuada o no. En nuestra clínica, la biopsia endometrial se halla muy limitada como parte del estudio de la mujer infértil.

HISTEROSALPINGOGRAFÍA (HSG)⁽²²⁾

Es un estudio básico y rutinario en la mujer infértil. Consiste en el examen radiológico de la cavidad uterina y los conductos tubáricos opacificados por la inyección de una sustancia de contraste hidrosoluble de baja osmolaridad.

La cavidad uterina normalmente es de forma triangular con contornos lisos y bien definidos; tiene tamaño variable y una capacidad normal de 5 mL. El canal cervical mide normalmente 1 a 2 cm de longitud y el útero de la mujer nulípara 3 a 5 cm. La relación entre cavidad uterina y canal cervical es 3/4, relación que se iguala o invierte en casos de útero hipoplásico o infantil, respectivamente.

La HSG proporciona valiosa información sobre varios tipos de patología uterina: miomas submucosos, pólipos endometriales, sinequias y/o adherencias intrauterinas, presencia de cuerpos extraños y anomalías congénitas del desarrollo uterino (Figuras 4 y 5).

ULTRASONIDO PÉLVICO⁽²³⁾

La ecografía transvaginal actualmente es utilizada de manera universal en el diagnóstico y tratamiento de la infertilidad: evaluación de útero, ovarios y anexos, seguimiento del desarrollo folicular durante la inducción de la ovulación, recuperación ovocitaria durante la FIV, control ecográfico en la IIU y en la transferencia embrionaria.

El examen ultrasonográfico provee información útil sobre la presencia o ausencia de patología pélvica (en el capítulo que nos ocupa: cervix, miometrio y endometrio) y el estado óptimo del aparato reproductor femenino, antes de iniciar tratamientos de infertilidad. Es de especial utilidad en los siguientes casos:

Defectos de desarrollo de los conductos de Müller

Diferentes grados de falla de desarrollo, fusión o canalización de los conductos de Müller antes del nacimiento pueden conducir a la presencia de variados tipos de defectos, que son evidenciados claramente en el estudio ultrasonográfico.

Miomatosis uterina

Los miomas aparecen como masas sólidas hipocogénicas, ya sea en el espesor del útero o en su interior.

Patología cervical y pólipos endometriales

Los quistes de Naboth o mucocelos, cuando son numerosos, pueden dar una apariencia similar a folículos ováricos en desarrollo. Los pólipos endouterinos pueden ser hallazgos incidentales durante la evaluación ecográfica de la paciente infértil.

Evaluación endometrial

Se puede detectar características morfológicas peculiares en la ecografía endometrial, útiles para pronosticar la posibilidad de conseguir un embarazo en ciclos naturales o estimulados. Las dos más comunes son: grosor o espesor endometrial y la reflectividad o textura endometrial, que se modifica en el transcurso del ciclo menstrual y adquiere una apariencia multilineal o trilaminar en la fase folicular tardía.



Figura 4. Útero bicorne

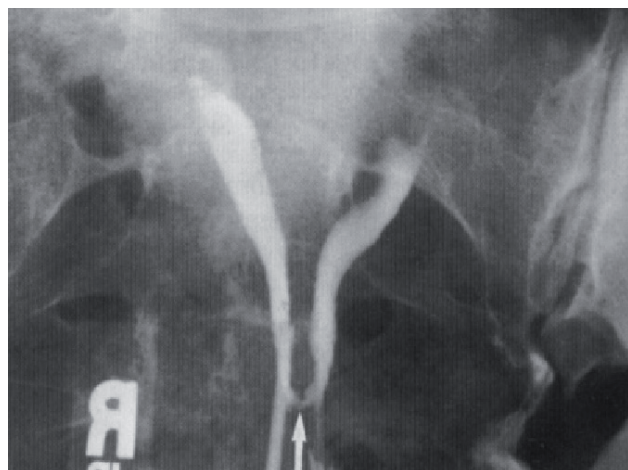


Figura 5. Útero didelfo

El criterio que hemos adoptado en el Cemefes para la gradación precisa del endometrio (textura y reflectividad) pertenece al Centro de Ginecología y Fertilidad de Londres⁽²⁴⁾ y consiste en: grado A, patrón endometrial multilíneal o trilíneal; grado B, patrón endometrial multilíneal; y, grado C, endometrio hiperecótico, muy homogéneo. Las oportunidades de lograr embarazo mejoran con el incremento del grosor endometrial en el período preovulatorio, mayor de 10 mm. El grado A es el más favorable.

HISTEROSONOGRAFÍA

Conocida también como sonohisterografía (SHG), es una técnica complementaria a la anterior y resultado de las observaciones de que la presencia de líquido en la cavidad uterina, principalmente, mejora la imagen de esta estruc-

tura. En nuestras manos, es considerada como prueba rutinaria y se la practica en días posmenstruales inmediatos. Puede introducirse una sonda de Foley pediátrica (Nº 8), copa cervical de Semm que provoca el vacío, catéteres diseñados específicamente para esta técnica (*Embryon HSG & HyCoSy Catheter 5 Fg, Rocket Medical, Hingnam, EE UU*), etc.; pero, actualmente preferimos el uso de un catéter de inseminación intrauterina (*Frydman Memory Catheter 4.5 ECHO, Laboratoire CCD, París, Francia*). Puede utilizarse solución salina estéril, como recomendamos por su bajo costo, o una suspensión de micropartículas de galactosa al 20% (*Echovist, Schering*). Se inyecta lentamente de 4 a 6 mL, mientras se monitorea su ingreso a la cavidad endometrial bajo control continuo del transductor vaginal,

creando de esta manera una interfase anecoica que permite un mejor delineamiento intracavitario.

Es bien tolerada y su sensibilidad y especificidad es superior a la HSG.⁽²⁵⁾ La SHG permite una mejor diferenciación de las capas del endometrio y miometrio e identifica lesiones intracavitarias con mejor nitidez y precisión que la ecografía transvaginal convencional: pólipos, miomas submucosos, calcificaciones localizadas o cuerpos extraños, sinequias y/o adherencias intracavitarias, anomalías del desarrollo, etc. (Figura 6).

HISTEROSCOPIA⁽²⁶⁾

No existe mejor exploración de un órgano que hacerlo bajo visión directa. En el Cemefes, la practicamos en todas aquellas pacientes infértiles cuyos estudios radiológicos o ecosonográficos previos han revelado o sospechado la presencia de patología intracavitaria, o en pacientes seleccionadas que van a ser sometidas a una transferencia embionaria.

La histeroscopia diagnóstica utiliza instrumentos, ya sea flexibles o rígidos, de un diámetro externo no mayor a 4 mm y se la puede realizar en el consultorio sin anestesia o con leve sedación. En nuestra clínica, todo procedimiento quirúrgico, por pequeño que se lo considere, es llevado a cabo en el quirófano completamente equipado. Para fines estrictamente diagnósticos, utilizamos como medio de distensión un líquido de baja viscosidad: solución salina isotónica o lactato Ringer. Se debe realizar una valoración sistemática de la cavi-

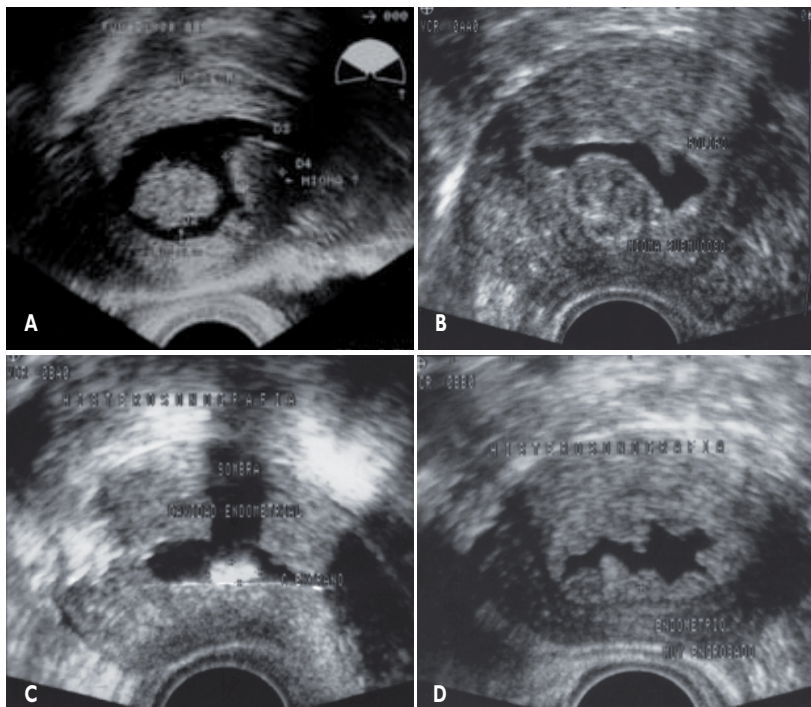


Figura 6. Hallazgos histerosonográficos: miomas submucosos (A), pólipos endometriales (B), calcificación endouterina (C) y endometrio irregular (D).

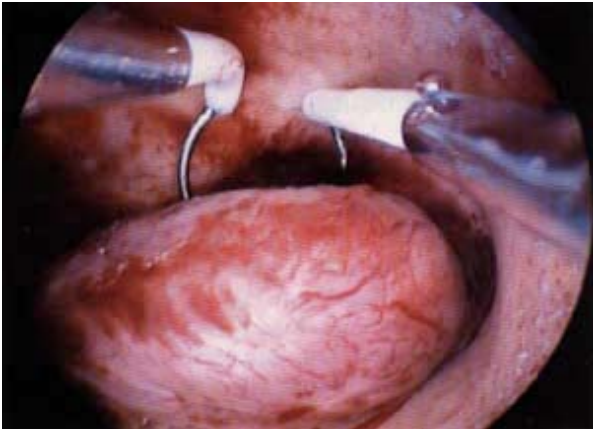


Figura 7. Mioma submucoso



Figura 8. Adherencia intrauterina

dad uterina: paredes, fondo y ostiutubáricos. Las lesiones uterinas se las visualiza directa y objetivamente y son documentadas con su filmación o video respectivo (Figuras 7 y 8).

ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

El tratamiento del factor uterino de infertilidad será instituido una vez efectuado el diagnóstico certero del tipo de patología intrínseca y/o asociada por un lado, e individualizado según las características de la mujer o pareja infértil que acuda a la consulta, por otro.

PROCESOS INFECCIOSOS (Endometritis agudas y crónicas)

Serán manejados mediante el uso adecuado, en dosis y duración, de los antibióticos específicos, según nos oriente el estudio bacteriológico previo.

ALTERACIONES TRÓFICAS

Una vez identificados los factores endocrinos ováricos y/o extraováricos asociados o subyacentes, deberán ser corregidos a través de la administración de esteroides ováricos: estrógenos orales, progestágenos,

asociación estrógeno / progestágeno o estimulación ovárica con dosis progresivas de gonadotropina menopáusica humana (hMG), hormona folículo estimulante de origen urinario altamente purificada (FSH-u) o de origen recombinante (FSH-r).

SINEQUIAS Y/ ADHERENCIAS; ANOMALÍAS DEL DESARROLLO

Ante la presencia cierta de tejido cicatricial-fibroso de tipo adherencial en el interior de la cavidad uterina o de tabiques congénitos extensos, el tratamiento único es la resección, vía histeroscópica, de las lesiones o anomalías del desarrollo.

La histeroscopia operatoria utiliza como medio de distensión soluciones desprovistas de electrolitos, como el sorbitol al 3% o 5%, mezclas de sorbitol y manitol, dextrosa al 5% o preferentemente glicina al 1,5%, que permiten la utilización adecuada de electrocirugía.

Después del tratamiento histerossectoscópico del síndrome de Asherman, cerca de 90% de pacientes presenta menstruaciones normales, 75% logra embarazarse y, de éstas, 60% tiene niño en casa. ^(27,28) Sin embargo, el pronós-

tico reproductivo depende en gran medida del tipo de adherencia intervenida, así como de su extensión. Cuando existe alto riesgo de perforación, es importante efectuar simultáneamente una laparoscopia. Si bien no existe consenso en cuanto a la elección de un tratamiento coadyuvante posterior a la lisis adherencial, como el uso de prótesis intrauterina (DIU, catéteres, sonda de Foley pediátrica número 8, tubos de polietileno, drenajes, balones, etc.) y la terapia hormonal para inducir proliferación endometrial en los sitios intervenidos, en base a nuestra experiencia recomendamos lo siguiente:

Hemostasia severa

Realizarla en lo posible, con objeto de evitar la colocación de prótesis. Si es el caso, preferimos el DIU durante 2 a 3 meses y ocasionalmente la sonda Foley pediátrica durante 12 a 15 días.

Antibioticoterapia

De amplio espectro (doxiciclina), disminuirá la posibilidad de infección a nivel del tejido traumatizado y también será beneficioso cuando se deja una prótesis.

Hormonoterapia

De preferencia utilizamos la administración oral de estrógenos conjugados (1,25 mg a 2,5 mg diarios por un mes) o valerato de estradiol (4 mg diarios por un mes), seguidos de acetato de medroxi-progesterona (10 a 20 mg diarios durante 5 a 10 días).

TUMORACIONES

Pólipos endometriales

Sean sésiles o pediculados, su extirpación quirúrgica de elección es la vía histeroscópica. La remoción de pólipos endometriales pediculados, es relativamente fácil bajo visión histeroscópica y utilizando asa con electrocirugía. Los sésiles pueden presentar cierto grado de dificultad y se adoptará técnicas muy similares a las aplicadas para remover miomas submucosos.

Leiomiomas

Cuando se ha determinado que, por sus características, su presencia es la responsable de la infertilidad, su tratamiento electivo es el quirúrgico.

Los leiomiomas submucosos tipo 0 y tipo 1 de la clasificación de la SEH son factibles de ser resecados histeroscópicamente, requiriéndose, para los segundos, que el cirujano posea la suficiente experiencia y entrenamiento. En ocasiones, se advertirá que su enucleación total requerirá de dos o más sesiones. Los tumores tipo 0 pueden ser intervenidos inmediatamente finalizada la menstruación y los tipo 1 de preferencia luego de la administración de una dosis IM de un análogo de hormona liberadora de gonadotropinas (aGnRH: acetato de leuprolida

3,75 mg, *Lupron Depot*, Abbott Laboratories). Esta conducta logra parcialmente reducir el espesor endometrial, disminuir el tamaño tumoral y su vascularización, lo cual redundará en menor sangrado operatorio y menor posibilidad de intravasación del medio de distensión. Otros autores sugieren, con la misma finalidad, el uso de danazol o de anticonceptivos orales de dosis bajas.

Los leiomiomas submucosos tipo 2 o, en general, los intramurales únicos o múltiples con cierto grado de extensión submucosa, de preferencia serán removidos mediante cirugía convencional. En este caso, la técnica de miomectomía deberá ser seguir los principios básicos que caracterizan a la microcirugía.

Por último, como alternativa del tratamiento médico preoperatorio, se ha ensayado el uso de un antagonista de GnRH; los resultados son similares a los obtenidos con el agonista; sin embargo, la respuesta es más rápida (reducción máxima del tamaño en 14 días),⁽²⁹⁾ probablemente porque no hay una respuesta inicial exacerbada.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El estudio y diagnóstico de las diferentes etiologías que constituyen el factor uterino de infertilidad, deben ser identificadas rutinariamente en toda consulta especializada. En ocasiones, su presencia constituye la causa primordial que evita la concepción natural o asistida: pólipos endometriales, sinquias endouterinas, leiomiomas submucosos, etc.

La HSG, ecografía transvaginal, SHG y la histeroscopia son de enorme utilidad para su diagnóstico certero.

Una vez eliminada la patología uterina y/o endometrial presente, habitualmente a través de una histeroscopia operatoria, la consecución de un embarazo espontáneo o por TRA presenta tasas de éxito relativamente elevadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Iverson RE Jr, DeCherney AH, Laufer MR. Congenital anomalies of the uterus. 2006. Up To Date Online, noviembre, 2005.
- Speroff L, Glass RH, Kase NG. The uterus. En: *Clinical Gynecology, Endocrinology and Infertility*. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins. 1999, p. 148.
- Ombelet W, Verswijvel G, de Jonge E. Ectopic ovary and unicornate uterus. *N Engl J Med*. 2003;348:667.
- Thompson DP, Lynn HG. Genital anomalies associated with solitary kidney. *Mayo Clin Proc*. 1966;41:538.
- Kably A, Barroso G. Introducción a la anatomía y fisiología de la concepción humana. En: Edwards R, Risquez F, eds. *Reproducción Asistida Moderna*. Cambridge: Reproductive Healthcare Ltd. 2003;3:65-96.
- Norwitz ER, Schust DJ, Fisher SJ. Implantation and the survival of early pregnancy. *N Engl J Med*. 2001;315:1400-8.
- Navot D, Scott RT, Drosch K, Veek LL, Liu HC, Rosenwaks Z. The window of embryo transfer and the efficiency of human conception in vitro. *Fertil Steril*. 1991;55: 114-8.
- The American Fertility Society. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligations, tubal pregnancies müllerian anomalies, and intrauterine adhesions. *Fertil Steril*. 1988; 49:944.
- Simon C, Martínez L, Pardo F, Tortajada M. Müllerian defects in women with normal reproductive outcome. *Fertil Steril*. 1991; 56:1192.
- Marcus S, A-Shawaf T, Brinsden P. The obstetric outcome of in vitro fertilization and embryo transfer in women with congenital uterine malformation. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175:85.
- Sahagun-Quevedo JA. El factor uterino. En: Vázquez Benítez E, eds. *Medicina Reproductiva en México*. México, DF: JGH Editores. 1999;27:155-62.
- Hecht BR, Khan-Dawood FS, Dawood MY. Peri-implantation phase endometrial estrogen and progesterone receptors: effect of ovulation induction with clomiphene citrate. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161:1688.
- Dickey RP, Olar TT, Taylor SN, et al. Relationship of endometrial thickness and pat-

- tern to fecundity in ovulation induction cycles: effect of clomiphene citrate alone and with human menopausal gonadotropin. *Fertil Steril*. 1993;59:756.
14. Pérez-Peña E. Factor uterino. En: *Infertilidad, esterilidad y endocrinología de la reproducción*. México DF: Ed. Salvat. 1995;2: 172.
 15. Barbieri RL, Andersen J. Uterine leiomyomas: The somatic mutation theory. *Seminars Reprod Endocrinol*. 1992;10:301.
 16. Speroff L, Glass RH, Kase NG. El útero. En: *Endocrinología Ginecológica e Infertilidad*. Barcelona, España: Waverly Hispánica S.A. 2000;4:123-58.
 17. Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol*. 1990;94: 435.
 18. Stewart EA. Uterine fibroids. *Lancet*. 2001; 357:293.
 19. Wamsteker K, Emanuel MH, de Kruif JH. Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension. *Obstet Gynecol*. 1993;82:736.
 20. Hart R, Khalat Y, Yong CT, et al. A prospective controlled study of the effect of intramural uterine fibroids on the outcome of assisted conception. *Hum Reprod*. 2001;16: 2411.
 21. Savelli L, De Iaco P, Fazel A, et al. Histopathologic features and risk factor for benignity, hyperplasia, and cancer in endometrial polyps. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188: 927.
 22. Ormaza L, Valencia-Llerena P. Histerosalpingografía. En: *Reproducción Humana e Infertilidad*. Quito: Ed. Imp. Boutique Creativa. 2002;3:53-69.
 23. Valencia-Madera I, Loza H, Cevallos K. Uso de la ultrasonografía en infertilidad y reproducción asistida. En: *Reproducción Humana e Infertilidad*. Quito: Ed. Imp. Boutique Creativa. 2002;4:71-99.
 24. Smith B, Porter L, Ahuja K, Craft I. Ultrasonic assessment of endometrial changes in stimulated cycles in an in vitro fertilization and embryo transfer program. *J In Vitro Fertilization Embryo Transfer*. 1984;1:233-8.
 25. Campbell S. The future of Hy Co So in infertility investigation. En: *Viewpoint in Medicine*. Worthing: Cambridge Medical Publications. 1994;34-6.
 26. Valencia-Madera I, Valencia-Llerena P, Loza H, Cevallos K. Utilidad diagnóstica y terapéutica de la endoscopia en infertilidad. En: *Reproducción Humana e Infertilidad*. Quito: Ed. Imp. Boutique Creativa. 2002; 7:147-72.
 27. March GM, Israel R. Gestational outcome following hysteroscopic lysis of adhesions. *Fertil Steril*. 1981;36:455.
 28. Sanfilippo JS, Fitzgerald MR, Badaway SZ, et al. Asherman syndrome: a comparison of therapeutic methods. *J Reprod Med*. 1982; 27:328.
 29. Felberbaum RE, Germer U, Ludwig M, et al. Treatment of uterine fibroids with a slow-release formulation of the gonadotropin releasing hormone antagonist. *Hum Reprod*. 1998;13:1660.