

Determinación endometrial  
de plasmocitos (endometritis) y Uteroglobina.  
Su aplicación como marcadores de implantación en  
técnicas de Reproducción Asistida en pacientes con  
serología positiva para Chlamydia Trachomatis.

Trabajo de Tesis para optar al  
Título de Doctor en Medicina

PEREZ ALZAA JOSE ANTONIO

CORDOBA - 2010

# COMISION DE SEGUIMIENTO DE TESIS

## Director:

- Prof. Dr. José A. SARRIA

## Integrantes:

- Prof. Dr. Aldo EYNARD
- Prof. Dr. Daniel J.PICCINNI

# Introducción

- Los tratamientos de reproducción asistida (TRA) de alta complejidad, Fecundación in-vitro (FIV) e Inyección intracitosplasmática de espermatozoides (ICSI), aportan una probabilidad global de embarazo del 50%
- Sin embargo la tasa de éxito dista de ser la ideal (25 - 30% de embarazo por tentativa).
- Solo un 10 - 15% de los embriones transferidos en Fecundación in-vitro (FIV) conducen al nacimiento de un niño sano.

- 20 – 60% de los fracasos de implantación son imputables a una receptividad uterina inadecuada .
- A pesar de ello no existe un consenso sobre el método de rutina que debemos utilizar en la exploración de la receptividad endometrial.

# Etapas de la implantación embrionaria

**1º- Blastocisto Libre**  
(EGF, HB-EGF)



# Etapas de la implantación embrionaria

## 2º- Adhesión e intrusión

(IL1, Integrinas, PAF, citoquinas, EGF, Glycodelin, Uteroglobina)



# Etapas de la implantación embrionaria

3°- Placentación (Plasminogeno, PA, Uteroglobina efecto antimplantatorio)

7° - 13° días de la ovulación

Masa de sincitiotrofoblasto y citotrofoblasto

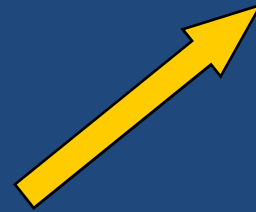
Invasión de la paredes vasculares

Formación de lagunas

Formación de vellosidades primarias, secundarias y terciarias.

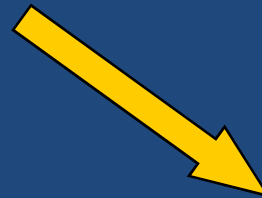


**Endometrio**

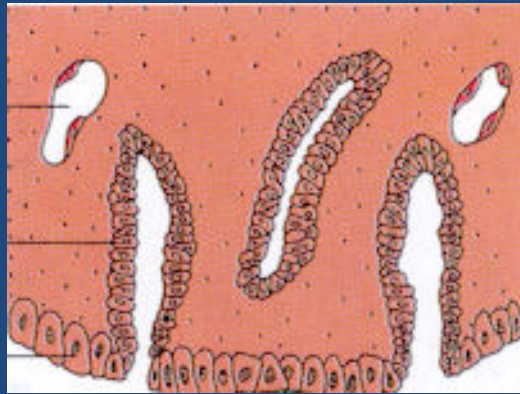


**Implantación**

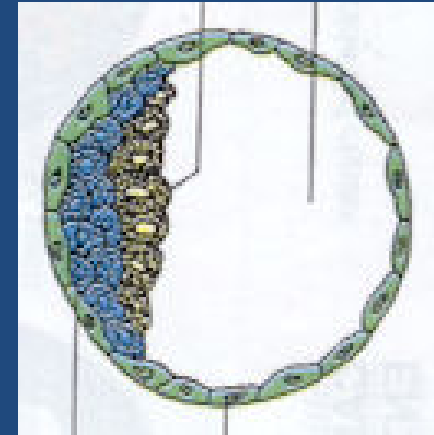
**Diálogo embrión endometrio**



**Embrión**



## Diálogo embrión endometrio



IL 1R  
PAF R  
TNF alfa  
LIF  
IGF BP  
FAS ligando

IL 1  
PAF ligando  
TNF alfa-R  
LIF R  
IGF BP-R  
FAS

# Ventana de implantación

(7 días posteriores a la ovulación)

Desarrollo de eventos celulares y moleculares tendientes a la receptividad del blastocisto

Formación de pinopodos

Cambio en la expresión de moléculas de adhesión (integrinas)

Citoquinas y otras proteínas endometriales

# Decidualización endometrial

Transformación de las células del estroma endometrial

Forma alargada, poligonal

Aumento de su tamaño (cinco veces)

Aparición de infiltrado de leucocitos (NK) (inician y mantienen)

Inducida por la progesterona

Continúa con la implantación del blastocisto

Control de l grado de invasión trofoblástica

# Integrinas

- Moléculas de adhesión (cadherinas, Fibronectina, laminina, colageno, vitronectina).
- Importante papel en la implantación, pero no indispensable

# Citoquinas

Conjunto de proteínas que regulan la actividad de las células del sistema inmune.

Su función inmunorreguladora es clave en la respuesta inmune, en la inflamación y en la hematopoyesis.

Más de 100 péptidos genética y estructuralmente diferentes

Cada citoquina se une a un receptor de superficie específico.

# Citoquinas

Inducen :

- Activación de receptores específicos de membrana
- Proliferación y diferenciación celular (quimiotaxis)
- Modulación de la secreción de inmunoglobulinas.

Producidas:

- Fundamentalmente, por linfocitos y macrófagos activados
- leucocitos -polimorfonucleares
- células endoteliales, epiteliales y del tejido conjuntivo.

# Citoquinas y Proteínas endometriales

IL 1

PAF

TNF alfa

LIF

EGF BP

Glicodelina A

Uteroglobina

HOXA10 gen

HOXA11 gen



## Evaluación de la Ventana de implantación

- Biopsia de endometrio (fechado, endometritis)
- Ecografía (diámetro y aspecto del endometrio)
- Histeroscopia
- Microscopía electrónica (pinopodos)
- Citoquinas, integrinas y otras proteínas endometriales

# Biopsia de endometrio

Diagnóstico de ECI

Plasmocitos, no se encuentran en el endometrio normal, su presencia es patognomónica de endometritis crónica

Crum CP y col.

Am J Obst Gynecol, 1983, 147, 7: 812-815.

# Chlamydia Trachomatis

Infiltrado inflamatorio por lo general marcado con Plasmocitos, linfocitos y acúmulos linfoides

Kiviat y col, Am J Surg Pathol 1990; 14 : 167-175.

Winkler y col. Am J Surg pathol. 1984; 8 : 771-778.

Paavonen y col. J Clin Pathol 1985; 38 : 726-732.

# Chlamydia Trachomatis

Serología CT positiva ( $> 1:32$ )

30 % de nuestra población de pacientes estériles

10% de endometritis

# Análisis de las proteínas endometriales

La determinación cuantitativa (ELISA) o semicuantitativa (inmunohistoquímica) :

- Integrinas ( $\alpha 1$ ,  $\alpha 4$ ,  $\alpha 5$  y  $\beta 1$ ,  $\beta 3$ ,  $\beta 4$ )
- Citoquina endometrial, (“leukaemia inhibitory factor” y “Tumour necrosis factor”)

Ledee-Bataille N, et col. Hum Rep; 17:213-8; 2002.

# Uteroglobina

La uteroglobina (UTG) proteína homodimérica de 16 kDa producida por la células epiteliales del endometrio y del tracto respiratorio, también llamada 16 kDa “Clear cell ” proteína.

UTG fue identificada como la proteína más importante del líquido endometrial en el conejo, durante la fase preimplantatoria (Beier, 1968).

Su síntesis y secreción es regulada por la progesterona, cuya máxima expresión puede observarse en la mitad de la fase lútea.

# Uteroglobina

Aislamiento y análisis completo a nivel plasmático fue realizado por Aoki y col en 1996

Aoki A y col. Mol Hum Rep; 1996.

# Uteroglobina

Primera etapa de la implantación:

La UTG en cultivos de blastocistos induce la formación, expansión y adhesión de estos a nivel endometrial.

Segunda etapa de la implantación:

Favorecen la adhesión del blastocisto a la pared endometrial

Actividad inmuno supresora a nivel del oviducto (trompas y cavidad endometrial) ejerciendo un efecto inmunosupresor,

- Enmascara antigenicidad espermática.
- Bloquea la antigenicidad embrionaria



# Blastokinin: Inducer and Regulator of Blastocyst Development in the Rabbit Uterus

*Science* 27 October 1967

R. Sivarama Krishnan and Joseph C. Daniel Jr.

A protein fraction that induces blastulation of rabbit morula and stimulates blastocyst development has been isolated from the uterus of the rabbit at early pregnancy. Partial purification of this fraction indicates that the activity is restricted to a single homogeneous protein component.

The term "blastokinin" is proposed to describe the compound

# Uteroglobina

Tercera etapa de la implantación embrionaria

Efecto anti-implantatorio.

# Recombinant human uteroglobin suppresses cellular invasiveness via a novel class of high-affinity cell surface binding site

G C Kundu et al

Proc Natl Acad Sci U S A. 1996 April 2; 93(7): 2915–2919

Here, we report that recombinant human UG (hUG) dramatically suppresses invasion of human trophoblasts and NIH 3T3 cells through an artificial basement membrane (Matrigel) in vitro but has no effect on that of human choriocarcinoma cells. We identified a previously unreported high-affinity, high molecular weight (approximately 190 kDa), nonglycosylated hUG-binding protein, readily detectable on human trophoblasts and NIH 3T3 cells but totally lacking on choriocarcinoma cells

# Uteroglobin (UG) Suppresses Extracellular Matrix Invasion by Normal and Cancer Cells That Express the High Affinity UG-binding Proteins

Gopal C. Kundu, Asim K. Mandal, Zhongjian Zhang,  
Giuditta Mantile-Selvaggi, and Anil B. Mukherjee

Biol Chem, August 28, 1998

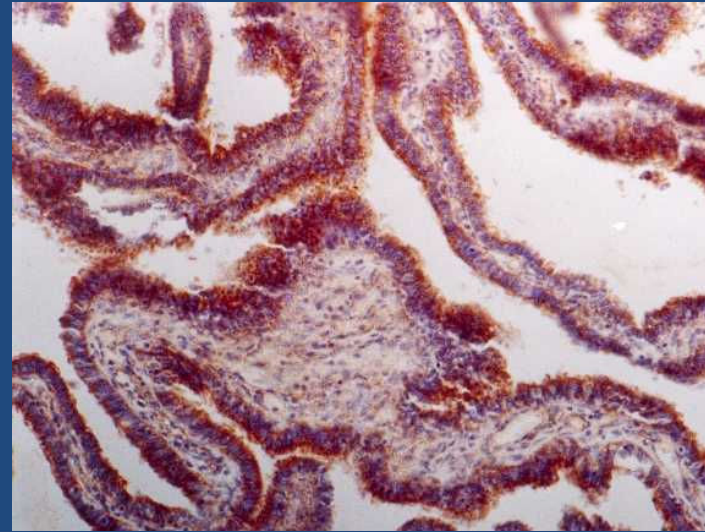
## INCREASED EXPRESSION OF UTEROGLOBIN ASSOCIATED WITH TUBAL INFLAMMATION AND ECTOPIC PREGNANCY

Perez Alzaa JA y col Fertility and Sterility 2008

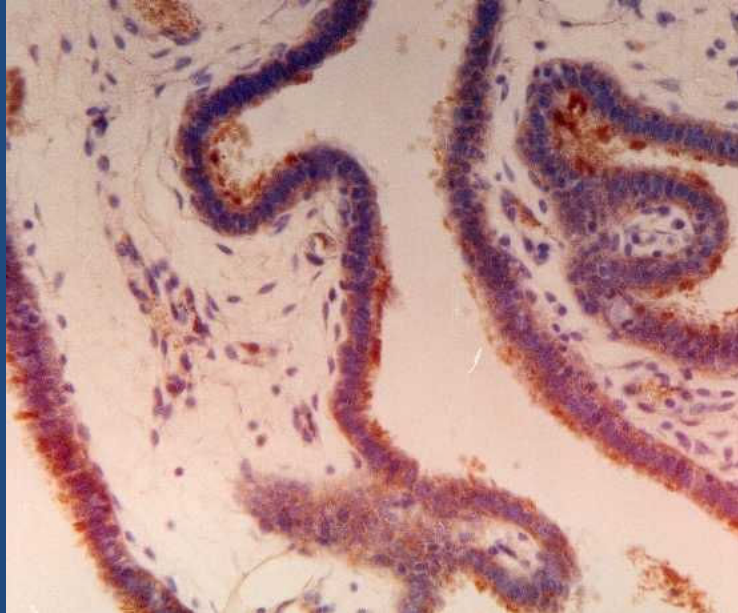
- Mayor expresión en trompas con hidrosalpinx, salpingitis y EEU
- Expresión normal en el sitio de implantación del EEU



a



b



c

- A- Hidrosalpinx
- b- Salpingitis
- c- Embarazo ectópico

1/300



Existe un factor endometrial en pacientes con ATCD de infección por Ch Tr que perturbe la ventana de implantación

En este caso, el diagnóstico de ECI y la determinación de UTG endometrial podría ayudarnos en el tratamiento y manejo desde un punto de vista reproductivo

# Objetivos



# Objetivos Generales

- **Encontrar marcadores pronósticos de implantación** en pacientes estériles realicen una TRA de alta complejidad (FIV, ICSI).  
Identificar una **causa - mecanismo endometrial** que pueda modificar la tasa de implantación.
- **Evaluar la aplicación clínica** (tratamientos de RA)
  - Del diagnóstico anatomopatológico de **ECI**
  - De la **expresión endometrial de la UTG**

## Objetivos específicos

- Evaluar la incidencia de ECI en pacientes con serología positiva ChTr
- Evaluar la expresión endometrial de UTG en pacientes estériles, con serología positiva ChTr
  - Método semicuantitativo (inmunohistoquímica)
  - Método cuantitativo (Determinación endometrial mediante ELISA)
- Evaluar la tasa de embarazo en ICSI en pacientes con diagnóstico de ECI, serología para ChTr positiva y con expresión elevada de UTG endometrial.

# Material y Método

Nuestro trabajo, prospectivo fue realizado conjuntamente con la participación de la 1º Cátedra de Ginecología del Hospital Nacional de Clínicas de Córdoba, el Instituto de Microscopía Electrónica de la UNC, Servicio de Ginecología del Hospital Italiano de Córdoba y Fundación Fecundart.

Pacientes estériles

Factor tubario

Indicación de Reproducción asistida

Estudio completo:

Factor ovárico, tubario y masculino

Ig G Ch Tr ( $> 1/32$ )

Biopsia de endometrio ( $19^\circ - 21^\circ$ )

# Criterios de Inclusión

Edad < 38 años

Esterilidad de origen tubario (HSG – VL

Búsqueda de embarazo > a dos años.

Factor masculino normal (20/40/40).

FSH basal <12 UI/ml

Índice de masa corporal (IMC < 30 Kg/m<sup>2</sup>).

Cavidad uterina de aspecto normal en la ecografía endovaginal (ETV) y en la HSG.

Biopsia de endometrio con fechado endometrial acorde con la fecha del prelevamiento (día 19<sup>º</sup>-21<sup>º</sup>).

**Diagnóstico histopatológico de endometritis y/o una serología positiva para Ch Tr, realizamos un tratamiento con Doxiciclina 200 mg/día x 15 días (la pareja).**

## Criterios de Exclusión

Síndrome de ovarios poliquísticos.

Sangrado ginecológico anormal de origen endometrial (pólipos, miomas, de origen desconocido).

Diagnóstico de infección seminal realizado sobre el espermocultivo (gérmenes comunes, ChTr, micoplasma-ureaplasma) dentro de los dos meses previos al tratamiento.

FSH > 12 UI/ml

Las pacientes que reunieron los criterios de inclusión fueron agrupadas en dos grupos en relación a los resultados de la serología para ChTr, Ig G:

Serología positiva para ChTr (Ig G ChTr  $>1/32$ ).

Serología negativa para ChTr (Ig G ChTr  $<1/32$ ).



Una biopsia de endometrio por procedimiento aspirativo (sistema descartable Pipelle de Cornier) , 7 días posteriores a la detección urinaria del pico de LH (Evaplan, laboratorios ELEA).

El tejido obtenido fue fijado para el estudio morfológico e inmunohistoquímico en una solución de formaldeído al 4%.

Mientras que otra muestra fue transportada al laboratorio en solución fisiológica y a 6º centígrado de temperatura para la realización del homogenado endometrial.

Se realizó un Estudio histopatológico endometrial por microscopía óptica a cada muestra

Una biopsia de endometrio por procedimiento aspirativo (sistema descartable Pipelle de Cornier) las mismas fueron realizadas en forma ambulatoria, 7 días posteriores a la detección urinaria del pico de LH (Evaplan, laboratorios ELEA).

El tejido obtenido fue fijado para el estudio morfológico e inmunohistoquímico en una solución de formaldehído al 4%.

Mientras que otra muestra fue transportada al laboratorio en solución fisiológica y a 6º centígrado de temperatura para la realización del homogenado endometrial.

# Estudio histopatológico endometrial

***Fechado endometrial*** (criterios de Noyes). Se incluyeron pacientes cuyo fechado endometrial correspondía a un día 20º - 21º.

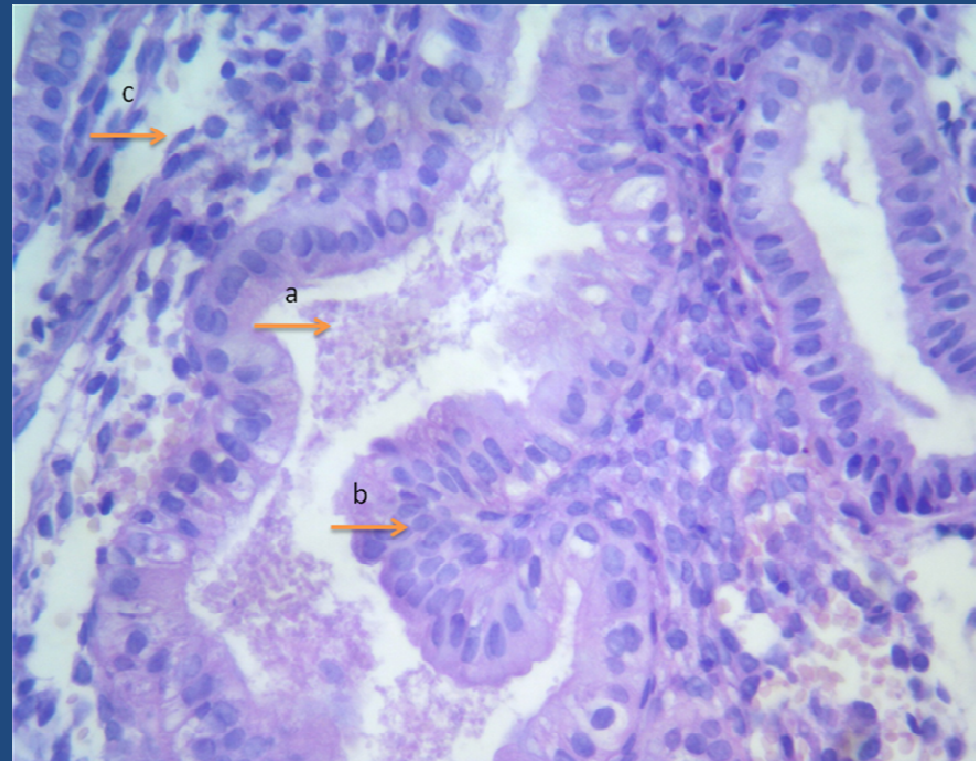
Noyes RW. Endometrial development and fertility. J Miss State Med Assoc; 4:5-7; 1963.

**Figura 1: Coloración con Hematoxilina - Eosina (magnificación x 25). Endometrio con fechado endometrial correspondiente a un día 19 - 20º del ciclo menstrual.**

Glándulas de contornos irregulares, de lumen amplio, con secreción intraluminal (a).

Con escasa secreción intracitoplasmática basal y ausencia de secreción apical (b) (c).

Con intenso edema del estroma

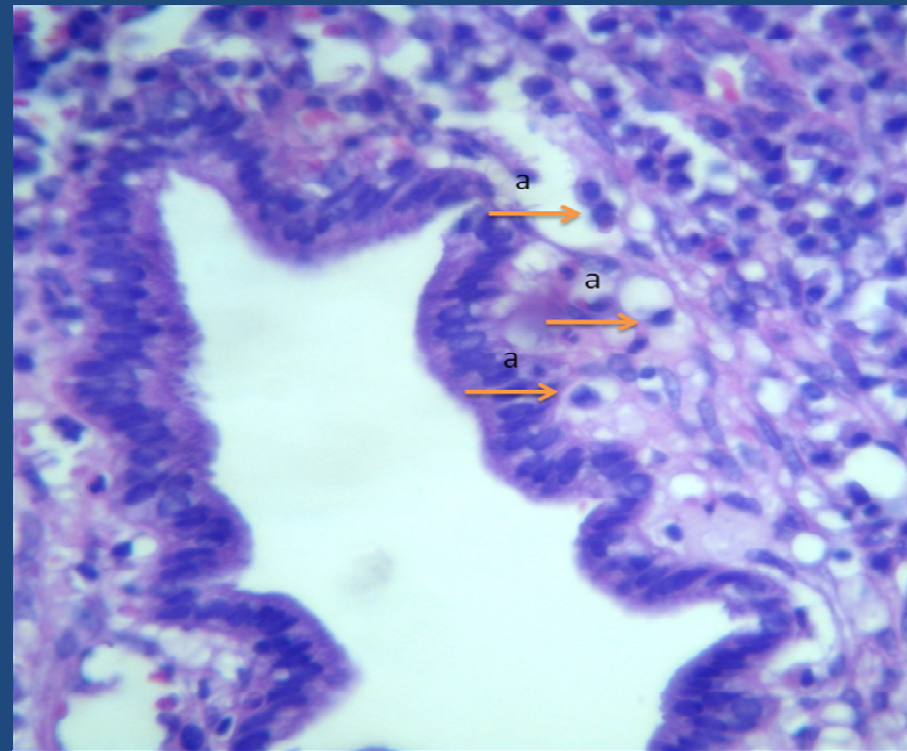


# Estudio histopatológico endometrial

*Signos de endometritis* por microscopía óptica: descripción del infiltrado linfoplasmocitario, presencia de acúmulos linfoides, necrosis, aspecto del estroma, presencia de células plasmáticas.

**Figura 2: Coloración con Hematoxilina - Eosina (magnificación x 25). Endometritis Crónica Inespecífica.**

Presencia de infiltrado linfoplasmocitario. Podemos observar un número importante de plasmocitos (flechas). Caracterizados por presentar una forma redondeada, núcleo excéntrico con cromatina radiada.

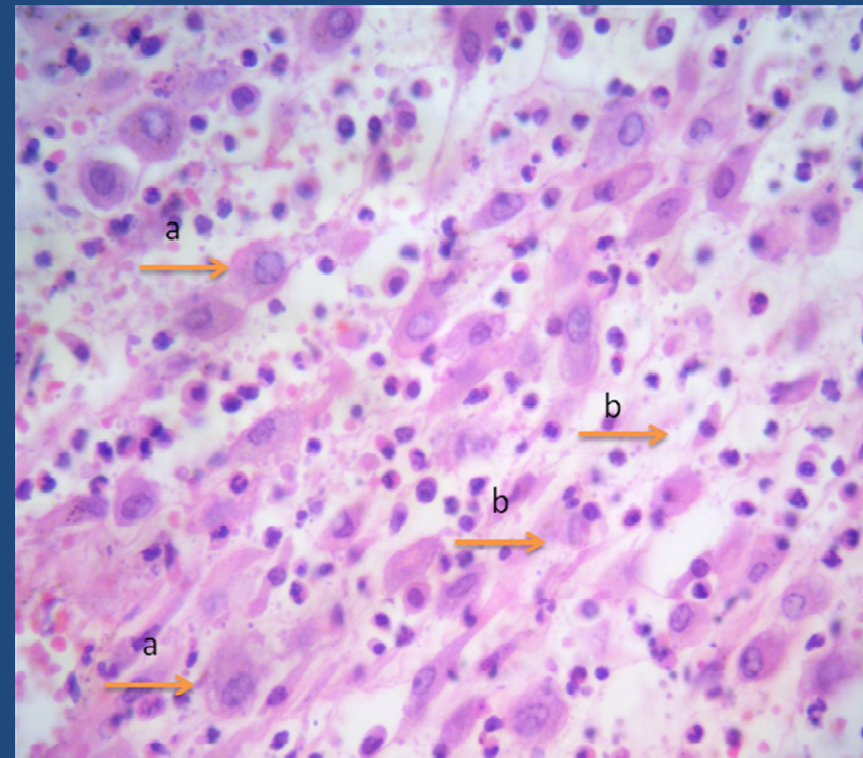


# Estudio histopatológico endometrial

**Se hizo hincapié** en el aumento fisiológico del número de leucocitos que acompaña a la caída de los niveles de progesterona al final de la fase secretora .

**Coloración con Hematoxilina - Eosina (magnificación x 25).  
Endometrio en fase secretora tardía con infiltrado de polimorfonucleares.**

Aumento del número de leucocitos neutrófilos (a) entre las células deciduoides (b) que acompaña a la caída de los niveles de progesterona al final de la fase secretora.



# Determinación de Uteroglobina endometrial mediante Inmunomarcación de uteroglobina en cortes de parafina

Cortes de parafina de endometrio fijado en formaldehído al 4% .

Fue utilizado un antisuero primario contra UTG humana (Dako) en dos diluciones (1:50 y 1:300).

Se realizó la técnica del oro coloidal (descrito por Maldonado y col) intensificado con plata .

Los extendidos fueron embebidos en una resina acrílica (LR-White, London Resin Corporation) omitiendo la fijación con Osmio.

Cortes finos montados sobre nickel fueron incubados durante la noche junto con el anticuerpo primario y UTG en dilución de 1:300.

Los sitios inmunoreactivos fueron marcados con complejo de proteína A - oro coloidal y finalmente contrastados con uranyl acetato.

# Determinación de Uteroglobina endometrial mediante Inmunomarcación en cortes de parafina

Para validar la especificidad de la inmunotinción se realizaron los siguientes controles:

Absorción de anticuerpos por UTG altamente purificada

Reemplazo del antisuero primario con 1% de suero de cabra en PBS.

Como controles positivos se usan cortes de pulmón y los controles negativos son incubados reemplazando el anticuerpo primario por albúmina bovina sérica 1%.

Danscher G. A photochemical method for light and electron microscopy. *Histochem*; 71: 81-8; 1982.

# Determinación cuantitativa de uteroglobina en homogenado endometrial (ELISA)

*La determinación endometrial de UTG fue realizada con un “Clara cell protein: CC16-ELISA kit” (DIAMED) siguiendo las instrucciones de su fabricante.*

La detección mínima de UTG fue 50 ng/ml.

El tejido endometrial fue centrifugado a 10.6000 vueltas por minuto, en una microcentrífuga Eppendorf.

La concentración de proteína fue medida en el sobrenadante.

La concentración total de proteína fue determinada usando un Bio-Rad kit (Bio-Rad Protein Assay, Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA).

La concentración de UTG fue expresada en “pg/mg prot”.



## Determinación plasmática de UTG.

Se realizó una determinación plasmática de UTG.

Una extracción sanguínea fue realizada a todas las pacientes el día de la BE.

Las muestras seguidamente fueron centrifugadas y procesadas para investigar los valores de Progesterona, anticuerpos (IG g) contra Ch Tr y UTG plasmática, mediante la técnica de ELISA.

Un valor de progesterona plasmática  $> 9$  ng/ml fue considerado como un valor indicativo de ovulación del ciclo en el que se tomó la muestra.

# Tratamiento de Reproducción Asistida

Las **60 pacientes** realizaron un tratamiento de reproducción asistida de alta complejidad llamado **ICSI** (inyección intracitoplasmática de espermatozoides).

Inducción de ovulación:

- Protocolo largo (Decapptyl 3,75)
  - HMG 150 – 300 UI
  - Folículos > 17 mm (hCG 5000 UI)
- 
- Punción folicular 36 hs más tarde (neuroleptoanalgesia)
  - Transferencia embrionaria (48 – 72 hs)
  - Política de transferencia: máximos de 3 embriones (4)

# Tratamiento de Reproducción Asistida

La fase lútea la complementamos con Progesterona micronizada 200 mg mañana y noche, vía vaginal.

B HCG cuantitativa 13 días después de la transferencia

Se consideró un embarazo clínico a una determinación plasmática de **hCG > a 1000 UI/ml o a la visualización de un saco gestacional por ecografía endovaginal** (21 días posteriores a la punción folicular).

La pacientes firmaron un consentimiento informado.

Nuestro trabajo contó con la aprobación del comité de bioética de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNC.

***Estudio estadístico:*** Los resultados fueron analizados mediante t-test.

$p < 0.05$  fue considerada significativa.

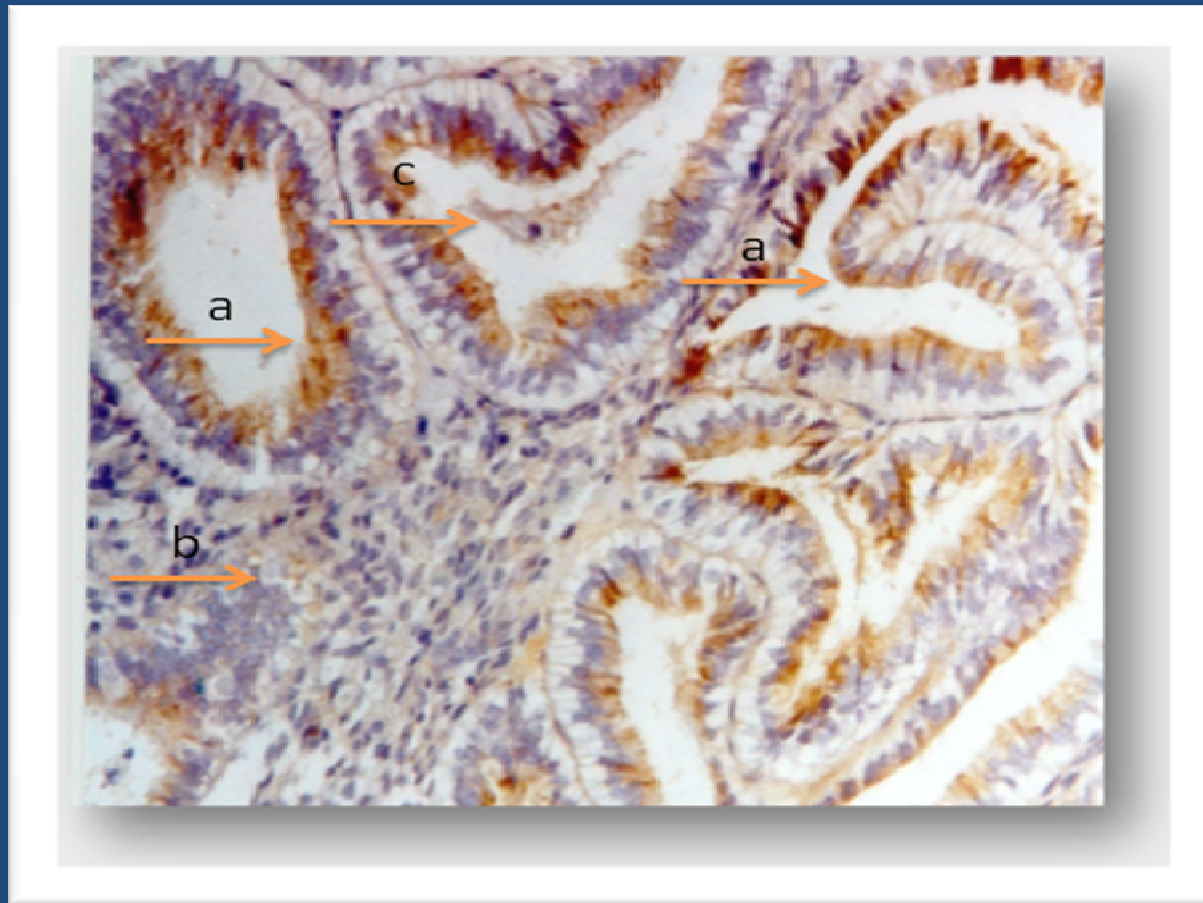
# Resultados

## Incidencia de endometritis en pacientes con Serología positiva ChTr Ig G (>1/32) (n=60)

ChTr Ig G > 1/32	Endometritis	Sin endometritis
Positiva (n=34)	10 (29,4%)*	24 (70,6%)
Negativa (n=26)	2 (7,7%)*	24 (92,3%)
Total (n=60)	12 (20%)	48 (80%)

\*p 0,02

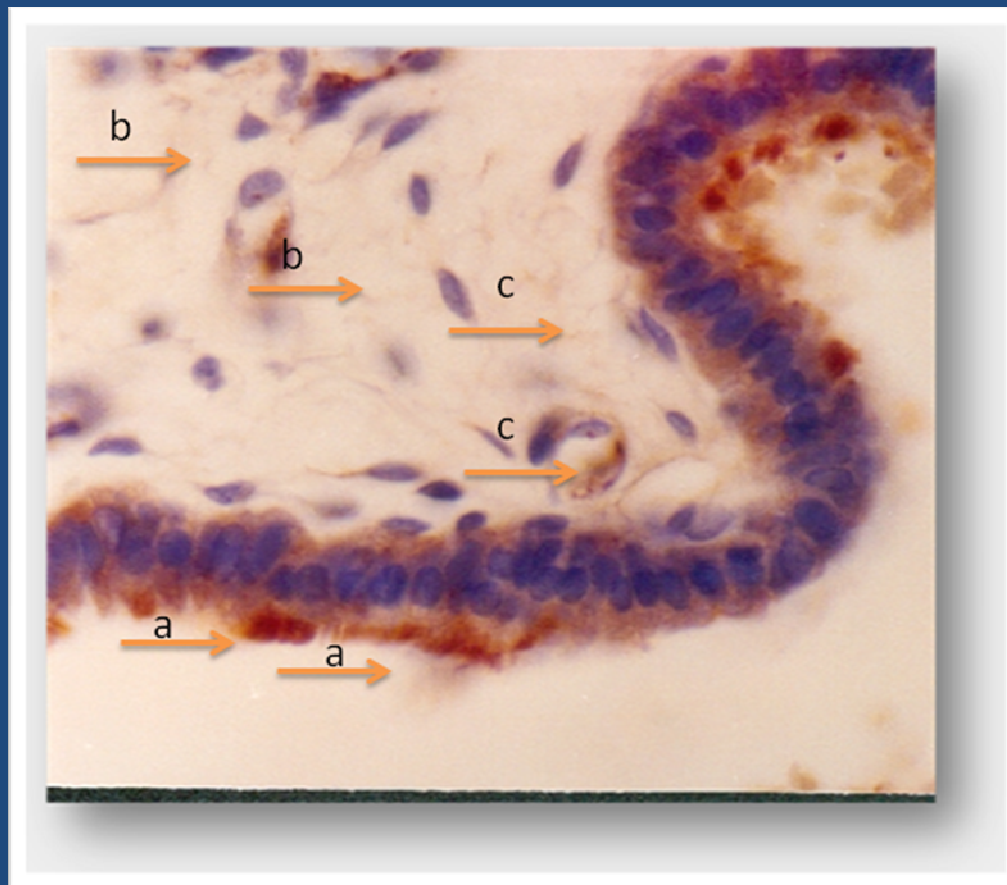
*ChTr Ig G: Inmunoglobulina G positiva anti Chlamydia Trachomatis*



**Figura 4:**

Microfotografía de endometrio, la cual muestra endometrio (glándulas y estroma) donde podemos observar en color marrón oscuro la fuerte inmunomarcación de la UTG a nivel de la porción apical del epitelio glandular (dilución de 1:300) (a).

Una tinción más tenue a nivel del estroma endometrial (b) como a nivel de la luz de las glándulas (c) también está presente (mostrando su carácter secretor). Coloración de contraste con Hematoxilina - Eosina (magnificación x 25).



**Figura 5: Coloración con Hematoxilina - Eosina (magnificación x 40).**

Microfotografía de endometrio a mayor aumento, la cual muestra una fuerte inmunoexpresión de la UTG a nivel de la porción apical del epitelio glandular (a). Los preparados fueron incubados con anticuerpos anti UTG con una dilución de 1:300. Acompañada de edema a nivel estromal (b) y leve expresión de la proteína (c). Coloración de contraste con Hematoxilina - Eosina (magnificación x 40).



## Expresión de UTG endometrial 1:300 y serología positiva ChTr Ig G.

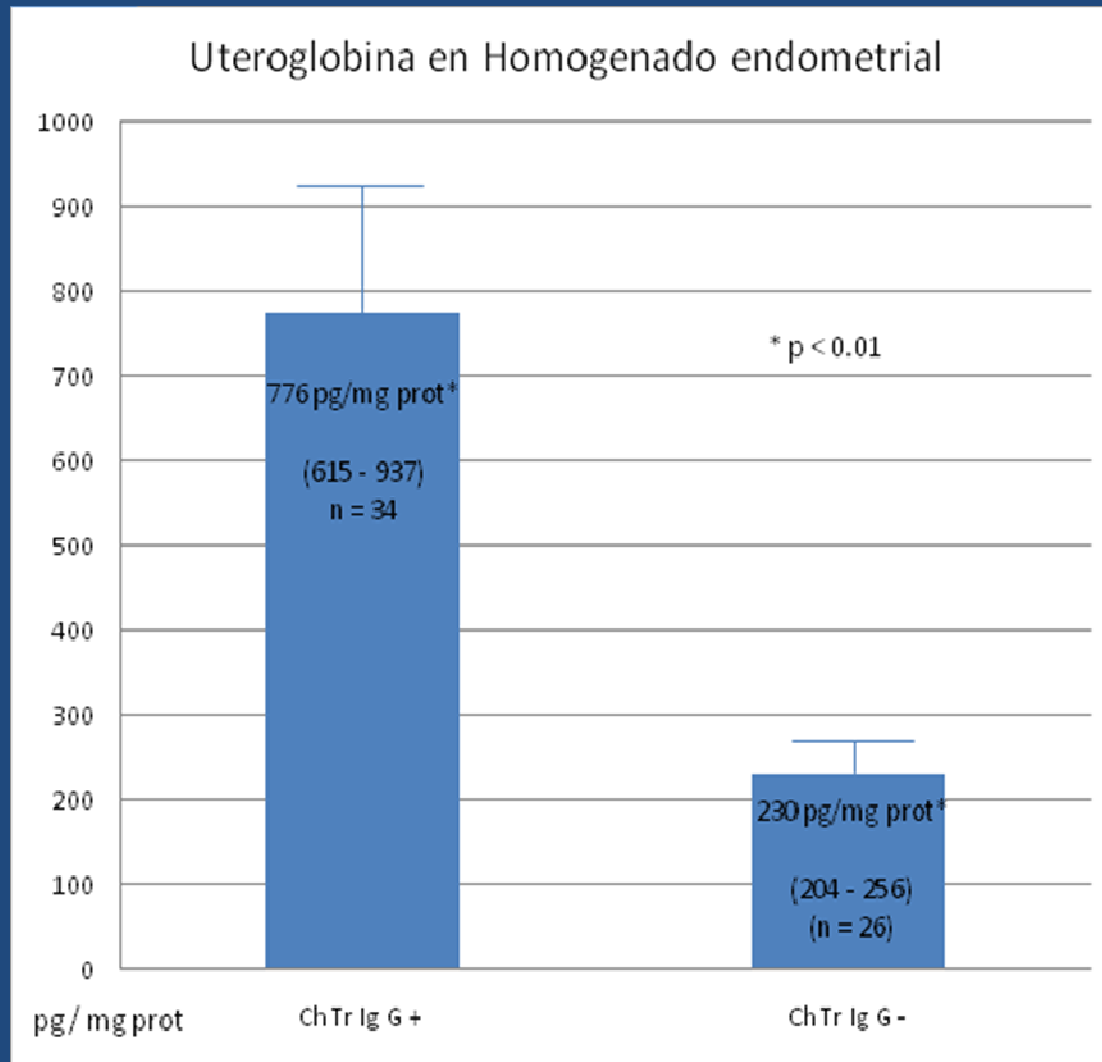
ChTr Ig G	UTG +	UTG normal
Positiva (n=34)	30 <b>(88,2%)*</b>	4 (11,8%)
Negativa (n=26)	11 (42,3%)*	15 (57,7%)
<b>Total (n=60)</b>	<b>41 (68,3%)</b>	<b>19 (31,7%)</b>

*\*P NS\*P < 0,002*

*ChTr Ig G: Inmunoglobulina G positiva contra Chlamydia Trachomatis*

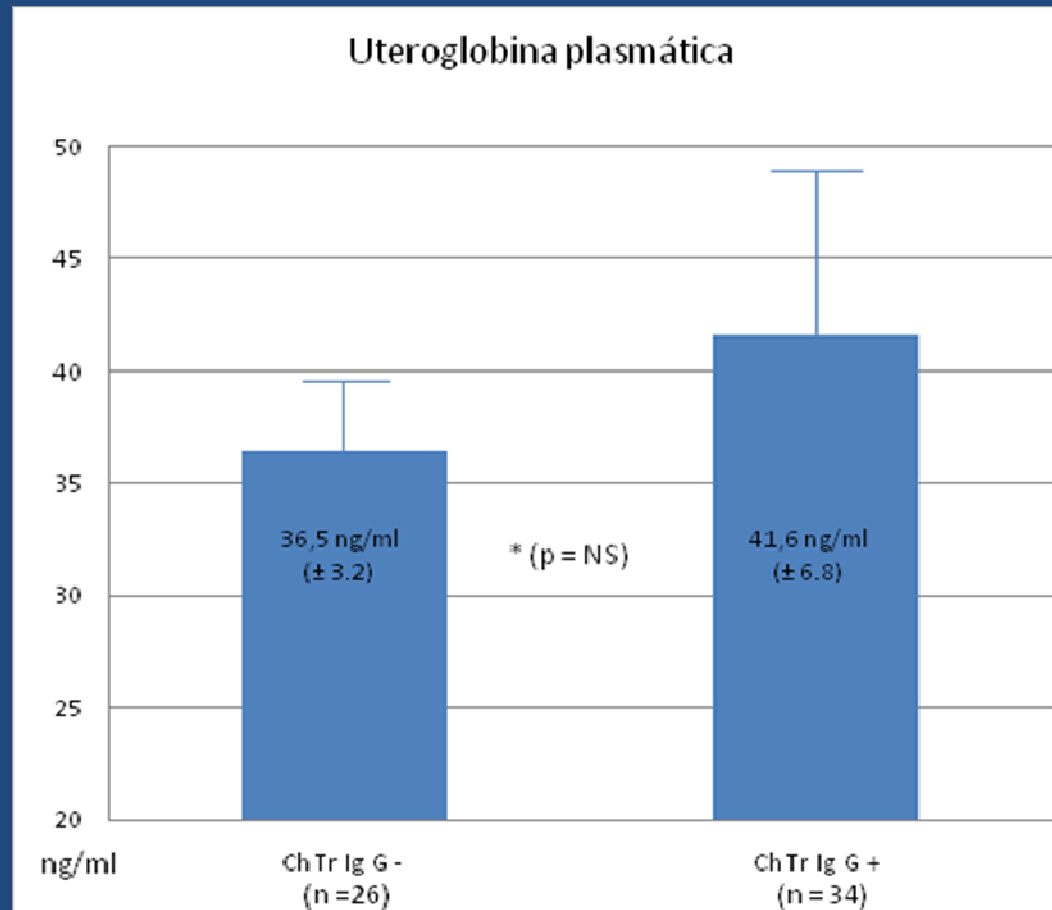
*UTG: Alta expresión de uteroglobina endometrial con diluciones bajas (1/300)*

*ChTr Ig G: Inmunoglobulina G positiva anti Chlamydia Trachomatis*



***Determinación cuantitativa de uteroglobina en homogenado endometrial*** (ELISA) en pacientes con serología (Ig G) positiva y negativa contra Chlamydia trachomatis. Los resultados se expresan en picogramos por microgramo de proteína (valores promedios  $\pm$  EE).

\* ***pg/mg prot:*** picogramo por miligramo de proteína – ***EE:*** Error estándar



**Determinación plasmática de uteroglobina** (ELISA) en pacientes con serología (Ig G) positiva y negativa contra ChTr.

Los resultados se expresan en valores promedios  $\pm$  EE.

**ChTr Ig G:** Inmunoglobulina G positiva contra *Chlamydia Trachomatis*

**ng/ml:** nanogramos por mililitro

**EE:** Error estándar

## Características clínicas de las pacientes en relación a la expresión endometrial de UTG (1:300)

	UTG +* (n=41)	UTG -* (n=19)	P
Edad (años)	33.6 (24-38)	33,6 (26-38)	NS
Tiempo (años)	5,8 (2-14)	6,12 (2-12)	NS
FSH basal (UI/ml)	7 (3-12)	7,4 (3-12)	NS

*UTG+:* Alta expresión de uteroglobina endometrial con diluciones bajas (1/300) del anticuerpo anti Uteroglobina

## Resultados del ICSI en relación a la expresión endometrial de UTG (1:300)

	UTG + (n=41)	UTG – (n=19)	<i>P</i>
Días hMG	9.06 (9-14)	9,54 (7-13)	NS
Nº amp hMG	32 (12-67)	36 (18-61)	NS
Ovocitos	6,55 (1-16)	5,76 (2-12)	NS
Embriones	4,7 (2-13)	4,1 (1-8)	NS
Emb Tran	2,8 (1-4)	2,4 (1-4)	NS

*UTG+:* Alta expresión de uteroglobina endometrial con diluciones bajas (1/300) del anticuerpo anti Uteroglobina

*Amp. HMG:* ampollas de Gonadotropina de mujer menopáusica

## Distribución de los embarazos por punción folicular en relación a la Expresión de UTG endometrial con una dilución de 1:300

	UTG + (41)	UTG – (19)	p
Tasa Embarazo %	22 (11/41)*	<b>63</b> (12/19)*	0,01
Tasa implant %	14,3 (12/84)	<b>29,3</b> (17/58)	NS

*UTG+:* Alta expresión de uteroglobina endometrial con diluciones bajas (1/300)

## Evolución de los embarazos punción folicular en relación a la Expresión de UTG endometrial con una dilución de 1:300

	UTG + (11/41)	UTG – (12/19)
Simple	9 (3 AE)	9 (3 AE)
Doble	1 *	3*
Triple	1	-

\* Reducción espontanea a simple

*UTG+: Ata expresión de uteroglobina endometrial con diluciones bajas (1/300)*

## Distribución de Embarazos por transferencia en relación a los resultados de la Serología contra Ch Tr Ig G

	Ch Tr +(n=36)	Ch Tr – (n=24)	P
Tasa Embarazo %	27,8 % (10/36)	54,2 % (13/24)	0,04

*Ch Tr Ig G: Inmunoglobulina G positiva contra Chlamydia Trachomatis*



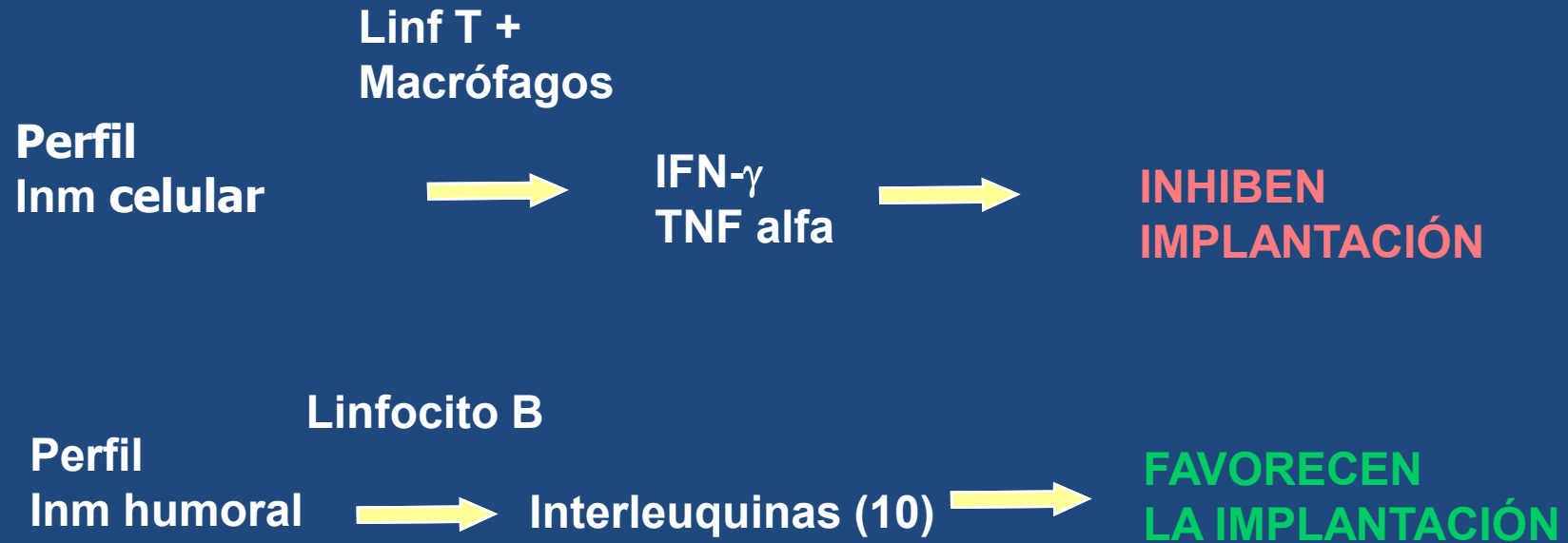
## Distribución de Embarazos por transferencia en relación al diagnóstico de endometritis

	END +(n=12)	END – (n=38)	P
Tasa Embarazo %	33,3 (4/12)	39,6 (19/38)	0,7

*END+:* Endometritis. *END-:* Endometrio normal

# Discusión

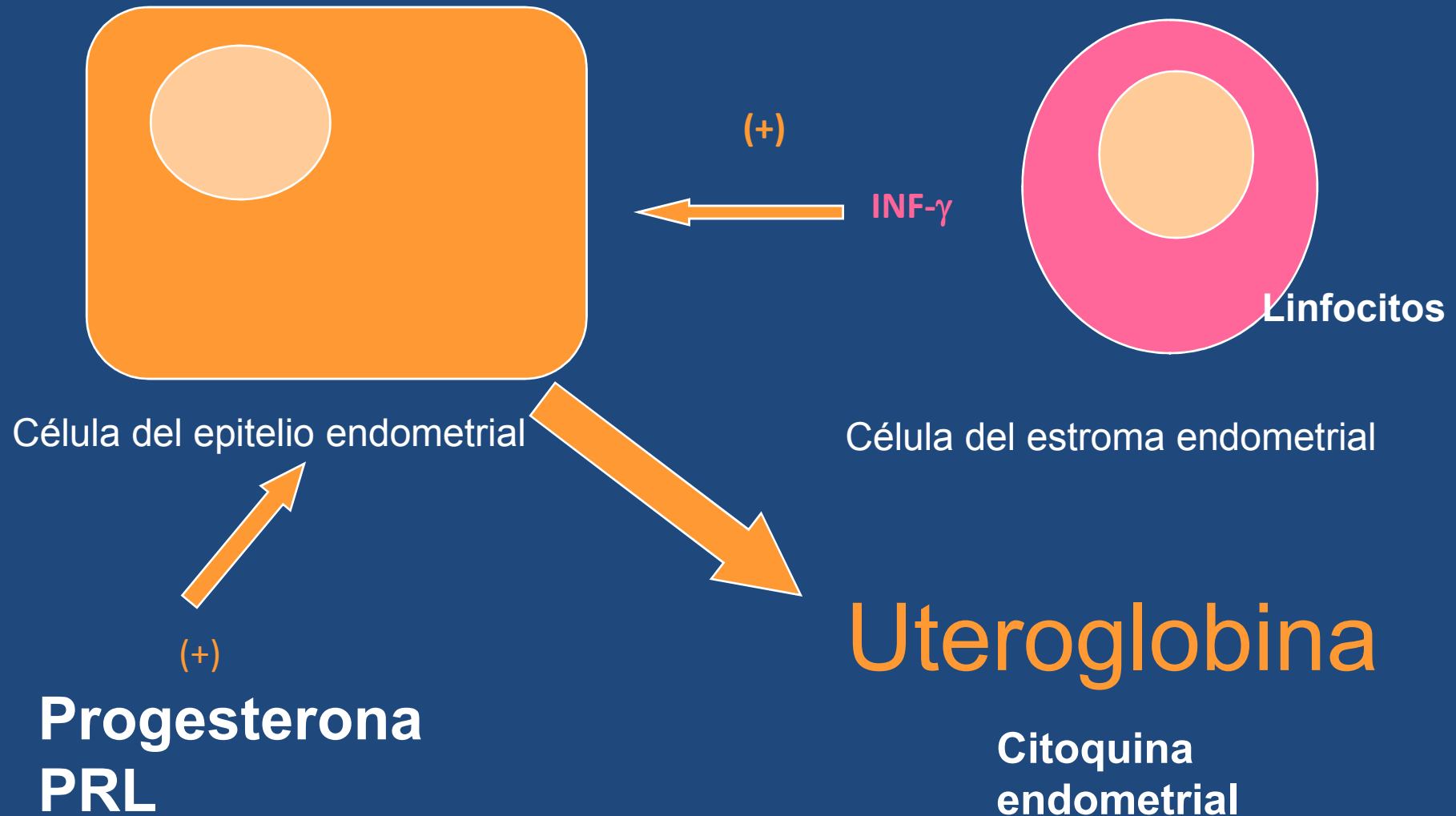
Agente infecciosos



Kinnunen A et al, H Rep, 2000

Chien Te KT et al, Inf and Immunity, 1998

# REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE UTEROGLOBINA ENDOMETRIAL



# Conclusiones

# Conclusiones

La incidencia de ECI fue similar a la reportada por la bibliografía.

La tasa de embarazos en pacientes con ECI no mostró diferencias significativas con el grupo con endometrio normal (tratamiento ATB).

# Conclusiones

El diagnóstico de ECI mediante BE debe ser descartado en toda paciente que realice un TRA. Sobretudo en pacientes serología ChTr positiva

# Conclusiones

La incidencia de serología positiva Ch Tr fue elevada (probablemente ligada a la indicación del tratamiento de RA).

En estas pacientes se observó un mayor incidencia de ECI.

Este grupo presentó una tasa de embarazo menor que el grupo con serología negativa.



# Conclusiones

Las pacientes con serología positiva presentaron una mayor expresión de UTG endometrial tanto con métodos semicuantitativo (inmunohistoquímica) como cuantitativos (homogenado endometrial).

No hubo diferencias en los niveles de UTG plasmática en ambos grupos

# Conclusiones

Las pacientes con aumento de UTG endometrial muestran una tasa de embarazo y tasa de implantación embrionaria menor que en aquellas con una expresión normal.

El aumento de UTG endometrial fue un marcador predictivo negativo de implantación en nuestras pacientes.

# Conclusiones

La cuantificación de UTG endometrial mediante inmunomarcación (método semicuantitativo) o ELISA (método cuantitativo) es un método sencillo, poco invasivo y con mejor capacidad predictiva de implantación embrionaria, que el clásico diagnóstico anatomopatológico de ECI.

# Dedicatoria

- A los que disfrutamos todavía de nuestra profesión.
- A quienes no concebimos la vida sin libertad.
- A todos aquellos que confiaron en mí.
- Principalmente, entre todos ellos, a Gaby.

# Agradecimientos

- Al Profesor Dr. “Pepe” Sarria por su ejemplo, consejos y paciencia.
- Al Dr. Mariano R. Pérez por su colaboración y esfuerzo
- A la Dra. Mónica Bonaterra y al Profesor Dr. Agustín Aoki, por su capacidad profesional, sin quienes hubiera sido imposible realizar este trabajo.
- Al Profesor Dr. Daniel J. Piccini y al Profesor Dr. Aldo Aynard, por su ayuda científica.
- Al Profesor Dr. Raúl Armando, al Profesor Dr. Raúl Sambuelli y a la Profesora Dra. Mónica Matzuzaki por brindarme desinteresadamente sus conocimientos de anatomía patológica.
- Al Profesor Dr. Gustavo Irico por haberme permitido trabajar y participar en su equipo.
- Por último, al Profesor Dr. Pedro Figueroa Casa, por haber apoyado mi entusiasmo y mi sueño.