



**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SINALOA
CENTRO DE INVESTIGACION Y DOCENCIA EN
CIENCIAS DE LA SALUD
HOSPITAL CIVIL DE CULIACAN**



**“HALLAZGOS HISTEROSCOPICOS EN PACIENTES INFERTILES CON FALLA
RECURRENTE EN LA IMPLANTACION”.**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

“GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA”

INVESTIGADOR:

Mario Alberto López Castro
Residente de Ginecología y Obstetricia.

DIRECTORES DE TESIS

Dra. Patricia Zulema Márquez Iribe

Ginecología y Obstetricia
Biología de la Reproducción

Dr. Fred Morgan Ortiz

Ginecología y Obstetricia
Laparoscopia avanzada
Maestría en Ciencias Médicas

Culiacán Sinaloa, México, enero del 2020

Dr. Carlos Fernando Corona Sapien

Director de Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud

Dr. Edgar Dehesa López

Subdirector de Investigación

Dra. Erika María Celis Aguilar

Subdirectora de Enseñanza

Dr. Fred Morgan Ortiz
Especialista en Ginecología y Obstetricia
Laparoscopia Avanzada

Dra. Patricia Zulema Márquez Iribe
Ginecología y Obstetricia
Biología de la Reproducción

RESUMEN

HALLAZGOS HISTEROSCOPICOS EN PACIENTES INFERTILES CON FALLA RECURRENTE EN LA IMPLANTACION

El presente estudio describe la frecuencia de las alteraciones endocavitarias que se relacionan con falla recurrente en la implantación, en pacientes infértiles. Siendo el tabique uterino la malformación que más se asocia a esta condición.

Objetivo: Evaluar la frecuencia de hallazgos histeroscópicos anormales en mujeres con falla recurrentes en la implantación en pacientes sometidas a FIV/ICSI.

Metodología: Estudio observacional, descriptivo, transversal, retrolectivo, en el cual se analizaron los expedientes clínicos de pacientes con falla en la implantación posterior a uno o más procedimientos de FIV/ICSI y que fueron sometidas a histeroscopia diagnostica en el periodo de junio de 2017 a junio de 2018 en el centro de reproducción asistida Embryogen, Culiacán, Sinaloa, México. Durante el estudio de la histeroscopia se analizó la frecuencia de alteraciones anatómicas y las principales alteraciones incluyendo pólipos, miomas submucosos, tabique uterino o si el estudio fue normal, así como las complicaciones relacionadas con el procedimiento.

Resultados: En el 28.8% (n=15) de las pacientes sometidas a histeroscopia se encontró una alteración endocavitaria siendo el septo uterino el más frecuente con un 40% (n=6/15), los pólipos endometriales en un 26.6% (n=4/15) y las adherencias uterinas en un 20% (n=3/15).

Conclusiones: En pacientes con falla de implantación es importante realizar siempre la histeroscopia, para descartar la presencia de alteraciones anatómicas de la cavidad uterina que pueden afectar la implantación como el septo uterino, miomas y pólipos. La corrección de estas alteraciones puede incrementar la tasa de implantación.

Palabras claves: Hallazgos histeroscópicos, infertilidad, falla de implantación, pólipos endometriales, miomas.

INDICE	Página
CAPITULO 1. MARCO TEORICO.....	1
1.1 Infertilidad	1
1.1.1 Factor masculino.....	1
1.1.2 Factor femenino	2
1.2 Implantación.....	3
1.3 Falla en la implantación	4
1.4 Causas de falla recurrente en la implantación.....	5
1.4.1 Calidad de los óvulos.	5
1.4.2 Calidad espermática	5
1.4.3 Anomalías uterinas congénitas.....	6
1.4.4 Condiciones intracavitarias adquiridas.....	6
1.4.5 Miomas	6
1.4.6 Pólipos	7
1.4.7 Adherencias o Sinequias.....	8
1.4.8 Otras causas multifactoriales del fallo repetido de implantación.....	8
1.5 Histeroscopia.....	11
CAPITULO 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
CAPITULO 3. JUSTIFICACIÓN	12
CAPITULO 4. HIPÓTESIS	13
CAPITULO 5. OBJETIVOS	13

5.1	Objetivo General	13
5.2	Objetivos Específicos	13
CAPITULO 6. MATERIAL Y MÉTODOS		14
6.1	Diseño del estudio	14
6.2	Universo del estudio.....	14
6.3	Lugar de realización	14
6.4	Periodo de tiempo de realización	14
6.5	Criterios de inclusión	14
6.6	Criterios de exclusión	14
6.7	Criterios de eliminación	14
6.8	Análisis estadístico	14
6.9	Cálculo del tamaño de la muestra	14
6.10	Descripción general del estudio	15
6.11	Definición operacional de variables.....	16
6.12	Estandarización de los instrumentos y procedimientos de medición	16
CAPITULO 7. ASPECTOS ÉTICOS.....		17
7.1	Cronograma de actividades	17
CAPITULO 8. RECURSOS Y FINANCIAMIENTO		18
8.1	Humanos	18
8.2	Físicos	18

8.3	Financieros	18
CAPITULO 9. RESULTADOS		19
CAPITULO 10. DISCUSIÓN		26
CAPITULO 11. CONCLUSIONES		28
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS		29
ANEXOS		35

CAPITULO 1. MARCO TEORICO

1.1 Infertilidad

La infertilidad se define como la condición caracterizada por la falta de lograr un embarazo clínico después de 12 meses de relaciones sexuales sin protección anticonceptiva o debido al deterioro de la capacidad de una persona para reproducirse.¹ Puede ser primaria, si la pareja nunca ha logrado un embarazo, o secundaria, si tras haber tenido un embarazo, no logran concebir uno nuevo.²

Las causas de infertilidad son múltiples, siendo la causa masculina responsable en 30% de los casos y un 30% de causa femenina, el resto corresponde a causas mixtas e idiopática. Se estima que afecta entre el 8 y 12 % de las parejas en edad reproductiva en todo el mundo.³

Factor masculino

Existen múltiples causas de infertilidad masculina que pueden ser congénitas, adquiridas o secundarias a una enfermedad pretesticular (eje hipotálamo-hipófisis-gónadas), testicular o posttesticular (desde el testículo hasta los conductos eyaculadores).⁴

En 30 a 40% de los casos no se identifica ningún factor asociado con infertilidad masculina (infertilidad masculina idiopática). Estos varones consultan sin antecedentes de problemas de fertilidad y tienen resultados normales en la exploración física y las pruebas analíticas endocrinológicas.⁵

Mediante el análisis de espermatozoides por microscopía directa, puede evaluarse la capacidad reproductiva del varón, esta prueba es una herramienta básica, sencilla y rápida que da información para determinar la calidad reproductiva del varón y permite identificar la severidad del factor masculino en la infertilidad y establecer las posibles estrategias terapéuticas para la pareja.⁵

Cuando los resultados de la espermatozoides por microscopía directa son anormales según los criterios de la OMS en al menos dos pruebas, está indicada una investigación andrológica más profunda. Es importante distinguir entre las siguientes situaciones:

Oligozoospermia: < 15 millones de espermatozoides/mL. Puede ser resultado de la recolección incompleta de la muestra, baja testosterona, eyaculación retrógrada u obstrucción de los conductos eyaculadores. Esta última se sospecha cuando el semen tiene pH < 7.2 con baja fructosa (ausencia del aporte alcalino, rico en fructosa, de las vesículas seminales).⁵

Astenozoospermia: movilidad progresiva < 32% de espermatozoides móviles o movilidad total menor a 40%.⁴ Las causas más comunes son el hipogonadismo, varicocele, defectos espermáticos ultraestructurales, anticuerpos antiespermáticos, o puede ser idiopática. Los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico adquirido deberán ser investigados en busca de tumores hipofisarios, funcionales o no, con determinaciones hormonales de prolactina y evaluación imagenológica de esta glándula.⁴

Teratozoospermia: < 4% de formas normales. Se ha relacionado con fracaso en técnicas de reproducción asistida como fertilización in vitro (FIV) o inseminación intrauterina (IUI). No se ha descrito una clara influencia en el éxito en embarazos producto de inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) o embarazos espontáneos.⁶

Factor femenino

Las anomalías müllerianas son un grupo de enfermedades congénitas que puede definirse como la falta de uno o más pasos que forman parte del desarrollo de los conductos de Müller o alteraciones en su fusión,⁹ que puede afectar la fertilidad; algunos de estos malos resultados obstétricos y ginecológicos se relacionan con aborto espontáneo recurrente, parto prematuro y muerte fetal intrauterina, entre otros. Sin embargo, este tipo de anomalías a menudo no tienen signos durante la niñez o adolescencia, hasta que se producen pérdidas de embarazo recurrentes o hay irregularidades menstruales. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que muchas mujeres con anomalías congénitas de Müller logran el éxito reproductivo sin ser diagnosticadas previamente.⁷

Las anomalías uterinas están más asociadas con abortos espontáneos, desprendimiento de la placenta, restricción del crecimiento intrauterino, prematuridad, parto instrumental, retención de placenta y muerte intrauterina. Para explicar estos efectos se han propuesto diversas teorías que intentan explicar el peligro asociado con anomalías de Müller, los tres principales son disminución de masa muscular, alteración del flujo sanguíneo en el útero e incompetencia cervical.⁸

La alteración del flujo de sangre podría obstaculizar la receptividad endometrial normal y, por tanto, provocar abortos, como es el caso de los pacientes con trombofilia,¹² así como el tejido del septo, que muestra disminución en el suministro de sangre y endometrio anormal, como consecuencia de pérdidas de embarazo y complicaciones obstétricas.¹⁰ Este tipo de anomalías podría afectar la implantación en caso de mujeres que se someten a tratamientos de infertilidad.⁸

1.2 Implantación

Es importante conocer el proceso de implantación, para poder comprender el origen mediante el cual el embrión se adhiere, migra e invade el epitelio luminal endometrial para incrustarse en la capa más profunda del endometrio.⁹

En los seres humanos, se ha descrito que, en condiciones naturales, solo alrededor del 30% de los embriones consiguen implantarse; es decir, fisiológicamente sólo un tercio de los ciclos considerados fértiles culmina en embarazo.¹⁰ Tradicionalmente, la implantación se ha considerado como un proceso que involucra solo el embrión y el endometrio, pero estudios recientes muestran que la capacidad de las células del cumulus también puede contribuir al proceso.¹¹

Dentro de los diversos factores implicados en la implantación, existen tres que se considera que son esenciales: el factor inhibidor de la leucemia, interleucina que se expresa en las células del epitelio endometrial al momento de que el embrión expresa su receptor¹², la ciclooxigenasa 2 expresada en el endometrio solo ante la presencia de un blastocisto activo e implicada en la angiogénesis placentaria¹³ y los

genes HOXA -10 y HOXA -11, cuya expresión aumenta drásticamente durante el periodo de implantación.¹⁴

Para que suceda una implantación exitosa, se necesita un endometrio receptivo, un embrión funcional en etapa de blastocisto y un dialogo sincronizado entre el tejido embrionario y materno.¹⁵

Varios trastornos ginecológicos benignos que incluyen endometriosis, hidrosalpinx, leiomioma y síndrome de ovario poliquístico (SOP) se asocian con disminución de la fecundidad del ciclo y deterioro de la receptividad uterina, lo cual impactan negativamente en la implantación.¹⁶

La tasa de implantación se define como el número de embriones que han producido evidencia ecográfica de un saco gestacional intrauterino por el número total de embriones transferidos a la cavidad uterina. En la práctica clínica, se considera implantación exitosa cuando existe evidencia de un saco gestacional intrauterino detectado mediante ultrasonografía transvaginal usualmente alrededor de 3 semanas después de la aspiración folicular o aproximadamente a las 5 semanas de gestación.¹⁷

1.3 Falla en la implantación

El término falla de implantación se refiere a dos tipos diferentes de situaciones, aquellos en los que nunca ha habido evidencia de implantación (no hay producción detectable de HCG en suero) y aquellos que tienen evidencia de la implantación (producción detectable de HCG en suero) pero no avanzó más allá de la formación de un saco gestacional visible en la ecografía.¹⁸

El fracaso de la implantación puede ser una consecuencia del embrión o factores endometriales. La falla recurrente de implantación (FRI) es una entidad clínica en la que se presentan al menos dos fracasos consecutivos de implantación, a pesar de la transferencia de al menos tres embriones de buena calidad y clínicamente no se alcanza una etapa reconocible de embarazo por la ultrasonografía.¹⁹

Algunos investigadores propusieron que se haga referencia al FRI como fracaso para lograr un embarazo clínico después de que se hayan transferido al útero un total de 10 o más embriones.²⁰

Hablamos de buena calidad de los embriones cuando estos tienen el número correcto de células, en la fase de blastocisto o cuando los blastómeros son del mismo tamaño y presentan una distribución regular.²¹

Un entorno intrauterino favorable es un requisito importante para la implantación exitosa de embriones. Diversas patologías uterinas, como una cavidad uterina anormal pueden disminuir la receptividad endometrial y alterar el proceso de implantación. La clave para mejorar la tasa de embarazo en mujeres con falla recurrente de la implantación es la adecuada evaluación y mejora de la estructura interna del útero.²²

A pesar de los crecientes avances clínicos y científicos en medicina reproductiva, la falla recurrente de la implantación es un problema desafiante que enfrentan los médicos y las parejas por igual. Este término se ha utilizado desde 1983, se han desarrollado diferentes definiciones y se han realizado diversas investigaciones y opciones de tratamiento para mejorar los resultados en la tasa de embarazo.²³

1.4 Causas de falla recurrente en la implantación

1.4.1 Calidad de los óvulos.

La calidad de los ovocitos comprometidos como causa de FRI se sospecha a menudo cuando hay una mala respuesta a la estimulación ovárica.²⁴

Además, Existe evidencia que sugiere que los protocolos de estimulación ovárica agresiva pueden conducir a la producción de ovocitos de baja calidad y una mayor tasa de fracaso de la fertilización.²⁵

1.4.2 Calidad espermática

Diversos factores contribuyen a un daño sobre el ADN espermático, los cuales incluyen al tabaquismo, infecciones del tracto urinario y quimioterapia o radioterapia. Esto trae como consecuencia un pobre desarrollo embrionario, lo cual se manifiesta en un fallo en la implantación.²⁶

1.4.3 Anomalías uterinas congénitas

Pueden afectar la receptividad endometrial, manifestándose como infertilidad o pérdida gestacional recurrente.²⁷

La mayoría de las anomalías uterinas se producen como resultado de un defecto en el desarrollo o la fusión de los conductos de Müller durante la embriogénesis. De estas anomalías la principal corresponde al útero septado. Durante mucho tiempo se ha reconocido que los septos uterinos se asocian con resultados reproductivos adversos, como abortos espontáneos en el primer y segundo trimestre, así como posiblemente infertilidad.²⁸

Se ha demostrado que el resultado reproductivo posterior a la septoplastia histeroscópica mejora sin necesidad de colocar un dispositivo intrauterino o indicar estrógenos a altas dosis en el posoperatorio. La frecuencia de aborto disminuye de 91 a 15%, los embarazos a término se incrementan de 6 a 57% y la supervivencia va de 11 a 85%.²⁹

1.4.4 Condiciones intracavitarias adquiridas

Una serie de patologías uterinas intracavitarias adquiridas, incluidos los fibromas submucosos, los pólipos endometriales y las adherencias intrauterinas, pueden contribuir a la FRI. La frecuencia de patologías intrauterinas no reconocidas en pacientes con FRI varía entre el 25% y el 50%.³⁰

1.4.5 Miomas Uterinos

Los miomas son tumores benignos de músculo liso del útero. Son de origen monoclonal y pueden desarrollarse en el miometrio bajo el estímulo de factores de crecimiento, citoquinas y hormonas sexuales. Su prevalencia depende de la edad, raza y método diagnóstico, pero se estima que se presentan en el 20-50% de las

mujeres en edad reproductiva En la actualidad, con el uso amplio de ultrasonido, se estima que la prevalencia acumulativa en mujeres mayores de 50 años es de aproximadamente un 80% en las de origen afro-americano y 70% en las de raza blanca.³¹

Frecuentemente los miomas son asintomáticos y su presencia es detectada exclusivamente mediante el examen clínico o el ultrasonido ginecológico de rutina. Dentro de los síntomas más frecuentes se incluye el sangrado uterino anormal, dolor pelviano, disfunción vesical e intestinal por compresión extrínseca, infertilidad e incluso aborto a repetición. De acuerdo a su localización, los miomas uterinos se clasifican como submucosos, intramurales y subserosos.³²

De acuerdo con la American Fertility Society Guideline for Practice los miomas pueden asociarse con 5 a 10% de los casos de infertilidad, aunque como factor único solo influyen en 2 a 3%. En términos generales, la participación de los miomas en la infertilidad se ha evaluado indirectamente por los resultados de fertilidad después de la miomectomía.³³

“se han propuesto varios mecanismos por los que los miomas pueden reducir la fertilidad. En el caso del FRI se ha postulado que una perfusión endometrial inadecuada, subsidiaria a la deformación miometrial, podría explicar la reducción en la tasa de implantación embrionaria.³⁴

1.4.6 Pólipos Endometriales

Los pólipos endometriales son lesiones focales, hiperplásicas y generalmente benignas del endometrio, cuyo crecimiento es hormono-dependiente. Se observan frecuentemente en pacientes con metrorragia y/o infertilidad. Se estima que afectan a un 11 a 24% de las mujeres infértiles. Se consideran factores de riesgo para su aparición la edad, hipertensión arterial, diabetes mellitus y el tratamiento hormonal con Tamoxifeno.³⁵

Dos tercios son pedunculados y dos tercios se presentan como lesiones solitarias. No son comunes en mujeres de menos de 30 (<1%), pero se encuentran cerca de un 5% de las mujeres en sus 30 años y aproximadamente el 10% de las mujeres de

40 años. La obesidad duplica las probabilidades de pólipos. Los pacientes con pólipos endometriales son más propensos a tener al mismo tiempo otras patologías, incluyen miomatosis, adenomiosis, endometriosis y cáncer de endometrio. Los pólipos tienen una alta tasa de prevalencia (15,6% a 32%) entre las mujeres infértiles por lo que es importante para ellos como una posibilidad a principios de la evaluación de la infertilidad. El mecanismo a través del cual los pólipos endometriales ejercen su impacto negativo sobre la fertilidad es desconocido y se ha especulado que podrían interferir con el transporte espermático y el proceso de implantación.³⁶

1.4.7 Adherencias o Sinequias Uterinas

Las adherencias intrauterinas o sinequias son bandas fibrosas de tejido conjuntivo que adhieren las paredes uterinas entre sí. Fueron descritas por primera vez por Frisch en 1894 en mujeres quien desarrollaron amenorrea secundaria posterior a curetaje posparto. Pueden ser laxas o densas y se estima que su prevalencia en la población general es de 1,5%, sin embargo, en pacientes con infertilidad y aborto a repetición puede alcanzar un 13%. Las adherencias intrauterinas son causadas por un daño sobre el endometrio, que expone la superficie miometrial, facilitando la adhesión entre las paredes uterinas. La causa más frecuente de adherencias intrauterinas son los procedimientos quirúrgicos, especialmente el legrado uterino, sin embargo, pueden también ocurrir como consecuencia de infecciones genitales, como en el caso de los procesos inflamatorios pelvianos y la tuberculosis genital. La atrofia endometrial asociada favorece aún más la aparición de sinequias.³⁷

En una población de pacientes infértiles, que presentan síndrome de Asherman, la tasa de gestación tras la sección de sinequias varía en la literatura del 34,9 al 83,9% con una tasa promedio del 59,5%.³⁸

Endometritis crónica

Los mediadores inflamatorios tipo citoquinas y agentes quimiotácticos, así como los propios microorganismos, pueden provocar la apoptosis de las células del trofoblasto impidiendo la correcta implantación del embrión. Diversos estudios

(Johnston-MacAnanny, 2010; Ciccinielli, 2015) llegan a diagnosticar una endometritis crónica (EC) en el 30,3% al 57,5% de las pacientes con falla recurrente en la implantación.³⁹

Receptividad endometrial disminuida

La implantación natural del embrión humano es un proceso sucesivo de tres etapas (aposición, adhesión e invasión) con la participación sincrónica de un endometrio receptivo y de un blastocisto. Este fenómeno, dependiente de los esteroides ováricos, solo puede tener lugar durante la "ventana de implantación", un período de tiempo autolimitado que acaece entre los días 20 a 24 del ciclo menstrual. La implantación supone una compleja secuencia de eventos de señalización, consistente en la adquisición de los ligandos de adhesión, junto a la pérdida de componentes inhibitorios, cruciales para el establecimiento del embarazo.⁴⁰

Otras causas multifactoriales del fallo repetido de implantación

Endometriosis.- Todos los biomarcadores del proceso reproductivo, incluyendo la respuesta ovárica, la calidad embrionaria, las tasas de implantación y las tasas de embarazo están reducidas en la endometriosis (particularmente en la enfermedad grave.⁴¹

Se han sugerido varios mecanismos que justifican la subfertilidad inexplicada en pacientes con endometriosis, como la foliculogénesis alterada, la reducción de la fecundación, la distorsión de la anatomía pélvica y los defectos en la implantación. Un ejemplo de las alteraciones es la expresión génica en el endometrio de mujeres con endometriosis, en comparación con aquéllas sin esta anomalía.

Hidrosalpinx.- Se define como una enfermedad inflamatoria con obstrucción distal de la trompa de Falopio y la acumulación de líquido que está estrechamente asociado con tasas bajas de implantación y riesgo de aborto espontáneo.⁴²

Los fluidos alcalinos del hidrosalpinx contienen citoquinas, prostaglandinas y otras moléculas proinflamatorias. Estos compuestos pueden ejercer una toxicidad embrionaria directa o afectar adversamente el endometrio.⁴³

El endometrio fino persistente, que no responde al tratamiento, contribuye al fallo recurrente de implantación y su presencia obliga a descartar alguna patología uterina subyacente, como el síndrome de Asherman. Otros factores relacionados con esta condición son el antecedente de radioterapia pélvica y el daño endometrial postquirúrgico, o bien, tras un proceso infeccioso. Se han descrito diversas alternativas terapéuticas, como son el uso de altas dosis de estrógenos orales, estrógenos vaginales, aspirina y sildenafil, la infusión intrauterina de factores de crecimiento, como el G-CSF y, recientemente, la aplicación de medicina regenerativa. La mayoría de ellos no logran producir más que cambios menores en el grosor endometrial y en las tasas de embarazo.⁴⁴

Factores inmunológicos

El sistema inmunológico tiene la función de proteger al cuerpo a través de la prevención de enfermedades infecciosas, la aparición de cáncer y contaminación del genoma.²⁸ Durante el embarazo el sistema inmunológico materno tiene el reto de tolerar la persistencia de células fetales no autónomas semi-alogénicas en tejido materno porque el proceso de implantación es una invasión del endometrio por el trofoblasto, similar a la invasión de un tumor a un tejido, causa inflamación y liberación de moléculas activas.²⁹ Estas moléculas son liberadas por las poblaciones de linfocitos T, que son activadas por la existencia de antígenos que se expresan en las células del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Este complejo da lugar a una expresión alta de proteínas que inhiben la activación de los linfocitos y matan los linfocitos activados; así como la expresión de proteínas que protegen contra anticuerpos citotóxicos. El MHC clásico contiene genes altamente polimórficos que determinan la capacidad para tolerar los injertos de tejidos entre individuos. Los dos tipos principales de MHC son de clase I y II (HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ y -DP); en los seres humanos toman el nombre de antígeno de leucocito humano (HLA) Éstos limitan los linfocitos T CD8+ y CD4+, respectivamente.⁴⁵

1.5 Histeroscopia

La histeroscopia es actualmente el único método directo utilizado para observar cambios fisiológicos y patológicos endometriales, así como para realizar biopsias y tratamientos precisos. Se está convirtiendo rápidamente en el estándar de oro para el diagnóstico de enfermedades intrauterinas.⁴⁶

La histeroscopia no es solo una herramienta de diagnóstico; También permite realizar procedimientos terapéuticos en el momento del diagnóstico. Es útil programar la histeroscopia para que tenga lugar en la fase lútea del ciclo que precede al tratamiento de FIV, ya que la biopsia endometrial dirigida por histeroscopia también puede realizarse al mismo tiempo para mejorar la tasa de implantación. La Histeroscopia se ha aplicado a mujeres sometidas a FIV desde la década de 1980, esta presenta ventajas únicas en el diagnóstico y tratamiento de la infertilidad. Con los avances tecnológicos este procedimiento se ha vuelto más simple, económico y mínimamente invasivo y que puede ser realizado de manera ambulatoria. A pesar de estos méritos no ha habido consenso sobre su eficacia para la FIV/ICSI.⁴⁷

El papel de la evaluación rutinaria de la cavidad uterina antes de un ciclo de transferencia de embrión-fecundación in vitro (FIV-ET) no ha sido aceptado de manera uniforme. Los ensayos publicados han demostrado una incidencia relativamente alta de anomalías cavitarias diagnosticadas en la histeroscopia ambulatoria en pacientes con falla previa del ciclo de FIV-TE, cuya corrección mejora notablemente los resultados.⁴⁷⁻⁴⁸ Para las pacientes que han tenido al menos dos intentos fallidos de transferencia de embriones de FIV, se ha informado que la incidencia de anormalidades intrauterinas reveladas por histeroscopia oscila entre 25-50%, estas anomalías uterinas pueden interferir con la implantación del embrión y afectar la tasa de éxito de la FIV-TE.⁴⁹ Además, la evidencia disponible revela que las mujeres con FRI, presentan entre 12 y 50 % de hallazgos histeroscópicos patológicos, aun y cuando se les realizo previamente una histerosalpingografía y está resultó normal.⁵⁰

Faltan grandes estudios prospectivos controlados que proporcionen pruebas concluyentes de que la histeroscopia sea beneficiosa para mejorar los resultados del embarazo en pacientes con falla en la implantación. No hay consenso sobre el contenido óptimo de esta evaluación, el momento más oportuno para hacerlo disponible, ni sobre la terapéutica para proponer en caso de anomalías.⁵¹

CAPITULO 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Diversos estudios han demostrado una relación entre alteraciones en cavidad uterina con el fallo recurrente en la implantación. Por el contrario, otros artículos no han podido mostrar relación con alteraciones endocavitarias y tasas de implantación.⁹

Por ello, el objetivo del estudio ha sido evaluar las alteraciones que se encuentran a nivel de cavidad uterina mediante histeroscopia y encontrar causalidad con el fallo recurrente en la implantación

Pregunta de investigación

¿Cuál es la frecuencia de alteraciones anatómicas endocavitarias en pacientes con falla recurrente en la implantación sometidas a histeroscopia diagnóstica?

CAPITULO 3. JUSTIFICACION

Es de suma importancia conocer la variedad de mecanismos etiológicos de las alteraciones a nivel del aparato reproductor femenino en pacientes con falla recurrente de implantación, ya que esto contribuye al adecuado manejo de forma individualizada y pudiera mejorar las tasas de embarazos en técnicas de reproducción asistida.

La conveniencia de este estudio radica en que sirve para beneficiar a las mujeres con problemas de infertilidad, ya que, al conocer la etiología de las alteraciones, se puede brindar un tratamiento encaminado a eliminar dichas patologías y mejorar los resultados para lograr un embarazo.

Así mismo logra una relevancia social en futuras poblaciones ya que es sabido que la incapacidad para lograr un embarazo tiene implicaciones sociales y económicas muy importantes por su frecuencia y complejidad.

En cuanto a las implicaciones prácticas, es de suma importancia debido a que el enfoque es conocer y contribuir a mejorar las tasas de embarazo en base a los hallazgos histeroscópicos que se describan, para poder brindar un tratamiento adecuado.

Por otra parte, dentro del valor teórico, la información que se obtenga en este estudio puede llegar a generalizarse en otras instituciones de salud pública, teniendo un enfoque diagnóstico y terapéutico mediante el uso de histeroscopia

En cuanto a la viabilidad de la investigación, se tiene a favor que un gran número de pacientes acuden al Hospital Civil de Culiacán a consulta de ginecología, las cuales son candidatas a esta técnica quirúrgica, además de contar con los materiales y el equipo necesario para su realización.

CAPITULO 4. HIPOTESIS

Protocolo de tipo descriptivo sin hipótesis.

CAPITULO 5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo General

Describir la frecuencia de alteraciones anatómicas endocavitarias en pacientes con falla en la implantación sometidas a histeroscopia diagnóstica.

5.2 Objetivos Específicos

- Determinar la frecuencia de hallazgos histeroscópicos anormales en pacientes con falla en la implantación por FIV/ICSI, que se sometieron a histeroscopia diagnóstica.
- Evaluar cuales son las alteraciones anatómicas endocavitarias más frecuentes en pacientes con falla en la implantación secundaria a FIV/ICSI.

CAPITULO 6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal, retrolectivo

6.2 Universo del estudio

Pacientes con infertilidad con fallas en la implantación posterior a FIV/ICSI a las cuales se les realizó histeroscopia para evaluación de alteraciones anatómicas endocavitarias.

6.3 Lugar de realización

Clínica de Reproducción asistida Embryogen

6.4 Periodo de tiempo de realización

Durante el periodo comprendido de junio de 2017 a junio de 2018

6.5 Criterios de inclusión

Se incluyeron todos los expedientes clínicos de pacientes con falla en la implantación que se sometieron a histeroscopia y posteriormente se les realizó un nuevo ciclo de FIV/ICSI

6.6 Criterios de exclusión

- Pacientes con infecciones pélvicas
- Pacientes con sospecha de embarazo

6.7 Criterios de eliminación

- Se eliminaron los expedientes incompletos.

6.8 Análisis estadístico

- Se hizo cálculo de media y desviación estándar para el caso de variables numéricas y con proporciones y rango para el caso de variables categóricas. A cada estimador puntal se le calcularon intervalos de confianza del 95%.
- Con el propósito de hacer comparaciones internas de variables categóricas se utilizó la prueba Ji cuadrada para muestras independientes y prueba t de student.

6.9 Calculo del tamaño de la muestra

No probabilístico por conveniencia

Todas las pacientes que se sometieron a histeroscopia por falla en la implantación durante el periodo de junio de 2017 a junio de 2018.

6.10 Descripción general del estudio

Una vez que se diagnosticó a la paciente con falla en la implantación se programó para realizarse una histeroscopia diagnóstica-quirúrgica bajo anestesia, con la paciente en posición de litotomía dorsal previa vaciamiento vesical. La histeroscopia se realizó utilizando un histeroscopio Storz tipo Betochi con canal de trabajo y en caso necesario de acuerdo con los hallazgos de la histeroscopia diagnóstica (Mioma o tabique uterino) se utilizó un resectoscopio con asa monopolar previa dilatación cervical. Se cuantificó la entrada y salida de solución de glicina al 1.5%. para distender la cavidad uterina. Posteriormente se realizó un análisis de datos sobre los hallazgos histeroscópicos.



6.11 Definición operacional de variables

Variables	Definición operacional	Unidad de medida	Tipo o escala
Histeroscopia diagnóstica	Es la inspección endoscópica de la cavidad uterina y canal cervical mediante instrumentos ópticos especialmente diseñados	Si/No	Nominal
Alteraciones anatómicas endocavitarias			Nominal
<i>Pólipo</i>	Protrusión nodular benigna sobre la superficie endometrial	Si/No	Nominal
<i>Mioma</i>	Tumor benigno del músculo liso del útero	Si/No	Nominal
<i>Tabique uterino</i>	Malformación uterina causada por un fallo de reabsorción del tabique uterovaginal	Si/No	Nominal
Falla recurrente en la implantación	Entidad clínica en la que se presentan al menos dos fracasos consecutivos de implantación, a pesar de la transferencia de al menos tres embriones de buena calidad.	Si/No	Nominal

6.12 Estandarización de instrumentos de medición

Los instrumentos utilizados fueron las historias clínicas de las pacientes, donde se detallan los antecedentes clínicos, clasificación de infertilidad, diagnóstico de ingreso, evolución, protocolo operatorio y hallazgos de histeroscopia.

Se elaboró una hoja de recolección de datos (Anexo 1) que fue desarrollada por el investigador, la cual se aplicó a las pacientes en el momento del ingreso a la unidad hospitalaria, los datos obtenidos fueron ingresados a una hoja de cálculo Excel, para su tabulación y análisis. Los equipos médicos utilizados fueron el histeroscopio Storz tipo Betchi con canal de trabajo, historias clínicas, archivos digitales, libreta de anotaciones y computadora personal.

CAPITULO 7. ASPECTOS ETICOS

Este es un trabajo de investigación sin riesgo para las pacientes ya que solo se analizaron los expedientes clínicos de pacientes que tuvieron una indicación para el estudio histeroscópico y en su momento se les solicito el consentimiento informado para hacerles el procedimiento histeroscópico donde se les dio la información verbal y por escrito de los riesgos y beneficio de este. Es de enfatizar que en este estudio se mantuvo la confidencialidad de los datos personales de las pacientes que se incluyeron.

7.1 Cronograma de actividades

Actividad	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR
	2018							2019		
Revisión de bibliografía y elaboración del protocolo	X	X	X							
Captación de pacientes y revisión de expedientes		X	X	X	X					
Captura de la información en base de datos electrónica				X	X	X				

Análisis de resultados							X	X		
Redacción del escrito médico									X	X

CAPITULO 8. RECURSOS HUMANOS, FISICOS Y FINANCIEROS

8.1 Humanos

En estudio participaron tres Biólogos de la Reproducción un, una Maestro en Ciencias Biomédicas y un Doctor en Ciencias. Así como personal de enfermería de la Clínica de Reproducción Asistida Embryogen.

8.2 Físicos

Instalaciones y mobiliario de la Clínica de Reproducción Asistida Embryogen

8.3 Financieros

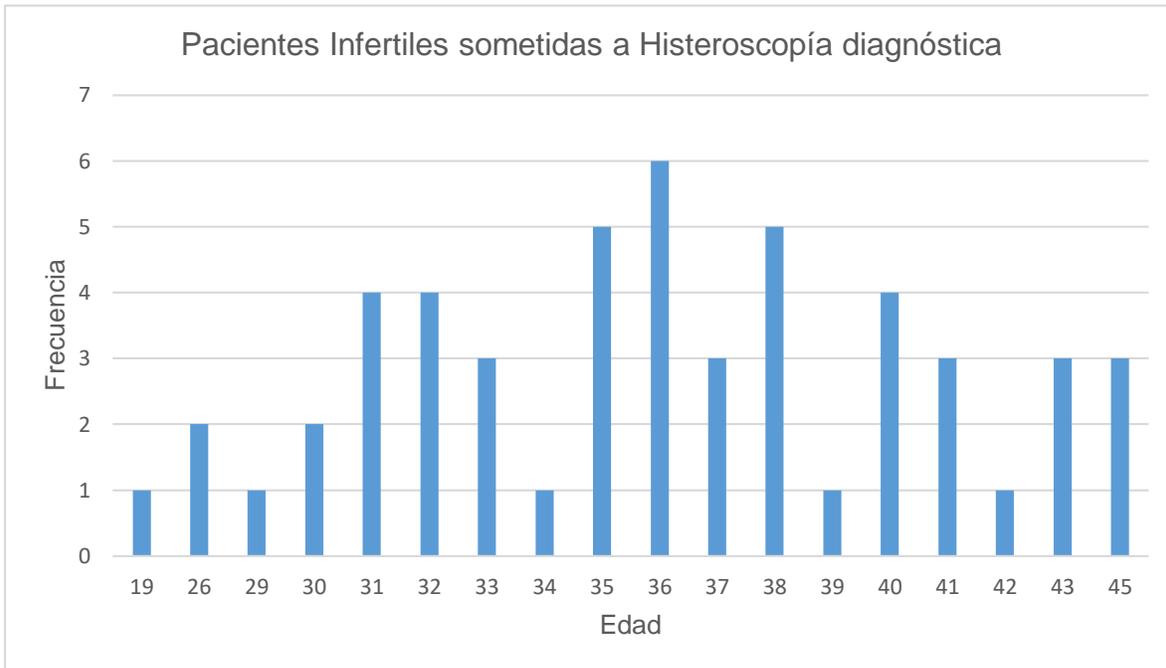
Autofinanciable por la clínica de Reproducción Asistida Embryogen

CAPITULO 9. RESULTADOS

En este estudio se analizaron 52 pacientes con falla recurrente en la implantación (al menos dos fallas previas en ciclos de FIV/ICSI) que se sometieron a histeroscopia previa a un nuevo ciclo de transferencia. La edad promedio de las pacientes fue de 35.8 años (DE: 5.2; Mínimo 19 y Máximo 45).

Al analizar la frecuencia de edad de las pacientes infértiles sometidas a histeroscopia diagnóstica, se encontró que el 34.6% (n=18) eran menores de 35 años, mientras que el 65.38% mayores de 35 años. (Tabla 1)

Tabla 1. Frecuencia de edad de las pacientes infértiles sometidas a histeroscopia diagnóstica.



FUENTE: Histeroscopias realizadas en Clínica de Reproducción Asistida Embryogen

El medio socioeconómico fue principalmente de estrato medio con un 86.5% (IC 95: 77.3 – 95.7).

Se procedió a categorizar a las pacientes de acuerdo a su Índice de Masa corporal (IMC), de acuerdo a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, encontrando que el 7.7% de las pacientes presentaba obesidad (IC 95%: 0.5 –14.9) y 26.9% de las pacientes presentaba sobrepeso, mientras que el 61.5% de las

pacientes presentaba un peso dentro de los rangos de normalidad y solo el 3.8% presentaba bajo peso.

La edad promedio de la menarca fue de 12.5 años (DE:1.38), el 21.2% se encontraba utilizando un método anticonceptivo antes de someterse a los ciclos de FVI/ICSI.

También se encontró que el método anticonceptivo más frecuente utilizado fue el hormonal oral en un 15.4%, seguido por hormonal inyectable con un 3.8% y el implante hormonal con un 1.9%.

Por su parte el 21.2% (n=11) de las pacientes solicitó el procedimiento por presentar segundas nupcias, mientras que una paciente no se encontraba con pareja (1.9%).

La edad del esposo fue de 37.4 años (DE:6.2 con una mínima de 27 y un máximo de 58).

Las comorbilidades más frecuentes encontradas en esta serie de pacientes fueron hipertensión arterial (1.9%), diabetes mellitus (1.9%) e hipotiroidismo (5.8%).

El 63.5% de las pacientes presentaba el antecedente de una cirugía previa, con un 19.2% con antecedente de legrado uterino.

En relación a las gestaciones previas el 50% (n=26) tenía el antecedente de al menos un embarazo previo, con un 13.5% (n=7) con nacimiento vaginal previo, 30.8% (n=16) vía operación cesárea y 23.1% (n=12) con antecedente de aborto y de estos solamente en 10 pacientes se había realizado un legrado uterino. El 7.7% (n=4) con antecedente de embarazo ectópico.

El 17.3% (n=9) se habían sometido previamente a oclusión tubaria bilateral como método anticonceptivo permanente, mientras que el 82.7% (n=43) no.

En cuanto a la solicitud del procedimiento el 21.2% (n=11) de las pacientes lo buscaba por presentar segundas nupcias, el 76.9% (n=40) hacían referencia a única pareja y una paciente no se encontraba con pareja (1.9%).

La edad de los cónyuges fue de 37.4 años (DE:6.2 con una mínima de 27 y un

máximo de 58).

El seminograma fue anormal en el 48.1% (n=25), el 50% (n=26) fue normal y solamente en el 1.9% (n=1) el semen provenía de un banco de semen.

La anormalidad espermática más frecuente del seminograma fue la astenoteratozoospermia con un 15.4% (n=8) seguido por la astenozoospermia con un 7.7% (n=4) y la azoospermia con un 5.8% (n=3). (Tabla 4)

La infertilidad fue primaria estuvo presente en el 55.8% (n=29), seguida por infertilidad secundaria misma pareja en el 23.1% (n=12) y secundaria con distinta pareja en el 21.2 % (n=11).

En la duración promedio de la infertilidad fue de 5.1 años (DE:4.3).

El 23.1% (n=12) de las pacientes se habían sometido a una laparoscopia diagnóstica previa al estudio histeroscópico. En 5 de las 12 pacientes que se sometieron a laparoscopia se encontró endometriosis. En el 7.7% (n=4) se realizó cirugía ovárica por una masa anexial, de los cuales 3 fueron endometriomas y un quiste simple.

El número promedio de folículos antrales basales fue de 9.6 (DE:6.4), solo dos pacientes (3.8%) presentaba una falla ovárica prematura.

Del total de pacientes solo 63.5% (n=33) de ellas se sometieron a estimulación ovarica controlada (EOC), mientras que el 36.5% (n=19) no; utilizandose principalmente la combinación de FSH/LH en el 87.8% (n=29/33).

En el 88.5% de las pacientes sometidas a transferencias previo a las transferencias se realizó preparación endometrial (n=46/52)

El número de embriones transferidos en los ciclos previa al estudio histeroscópico fue en promedio de 4.5 (DE:2.5), siendo un mínimo de 2 y máximo de 16 embriones tranferidos.

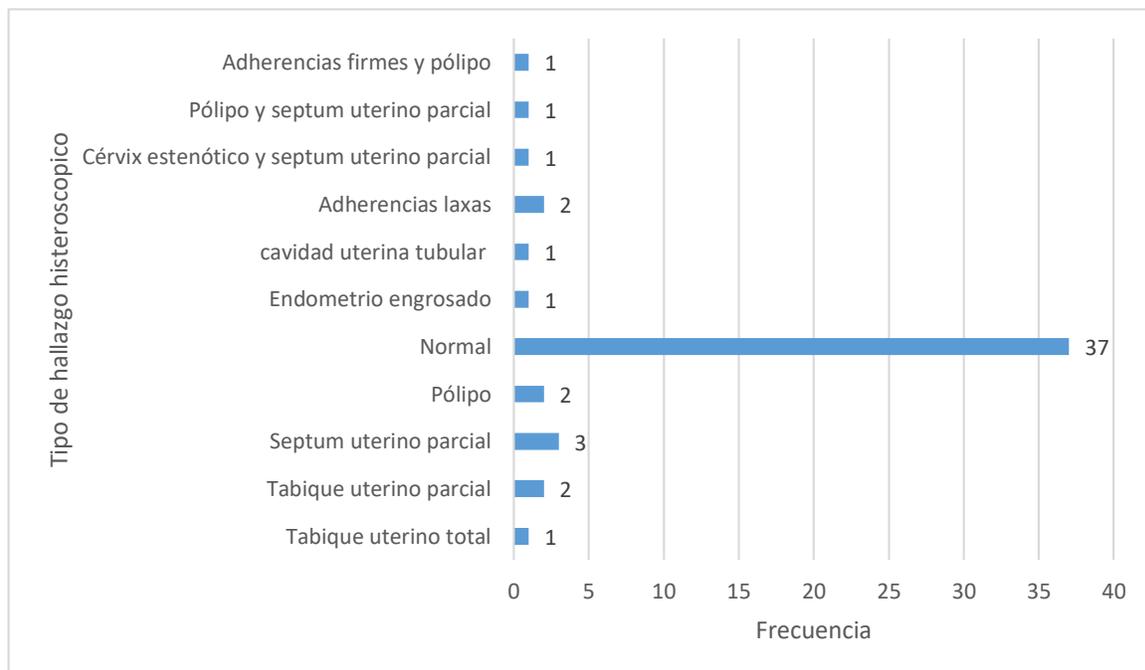
El total de ciclos previos de TEC fue de dos en el 82.7% (n=43), de tres en el 11.5% (n=6) y 4 ciclos en el 5.7% (n=3).

En el 50% de las pacientes se había utilizado ovodonación en pacientes con fallas previa en la implantación antes del estudio histeroscópico.

El 61.5% (n=32) de las pacientes no presentaron una PIE positiva mientras que el 38.5% (n=20) de las pacientes si presentaron una PIE positiva en las transferencias previas antes de la histeroscopia y 8 de estas 20 pacientes presentaron una perdida gestacional temprana., la cual ocurrió en promedio a la 7.2 semanas (DE:1,5).

En el 28.8% (n=15) de las pacientes sometidas a histeroscopia se encontró una alteración endocavitaria siendo el septo uterino el más frecuente con un 40% (n=6/15), los pólipos endometriales en un 26.6% (n=4/15) y las adherencias uterinas en un 20% (n=3/15). (Tabla 2)

Tabla 2. Histeroscopia diagnóstica en pacientes infértiles con falla de implantación



Solo se presentó una complicación (1.9%) en el total de pacientes sometidas a histeroscopia, la cual fue un sangrado por desgarro de cérvix.

En el 46.1% (n=24) de las pacientes que se realizó TEC posterior al estudio histeroscópico lograron un embarazo. (Tabla 3).

El número de ciclos necesarios para lograr el embarazo fue de 1.3 (DE: .7, con un mínimo de 1 y un máximo de 4 ciclos). 18 de las 24 pacientes lograron el embarazo En el primer ciclo (75 %), 5 en dos ciclos (20.8%) y solo 1 paciente (4.1%) requirió de 4 ciclos de TEC. (tabla 4)

El número de embriones transferidos posterior al estudio histeroscópico fue de 2 en el 21.1%, de 3 en el 50% y de 4 en el 28.8% de los casos

La mayor frecuencia 75% de embarazos se logró principalmente cuando se transfirieron 3 embriones (n=18/24)

Estos embarazos se lograron principalmente cuando los embriones se transfirieron en día 5 del desarrollo (n=19/24).

El 86.5% de las pacientes (n=45) se sometieron a preparación endometrial posterior a histeroscopia previo a la TEC.

Se realizó EOC posterior al estudio histeroscópico en el 26.9% (n=14) de las pacientes, principalmente a base de FSH y LH (n=9/14).

La técnica de fertilización utilizada más frecuentemente en estas pacientes con falla de la implantación que se sometieron previamente a histeroscopia fue con embriones congelados (TEC) en un 88.5% (n=46) y únicamente en el 11.5% (n=6) se efectuó con embriones frescos.

En las pacientes que se sometieron a FIV (n=6; transferencia de embriones frescos) se recuperaron en promedio 20.3 folículos maduros (DE:14.06). Del total de las 52 pacientes analizadas, un 51.9% (n=27) fue considerada como pobre respondedora.

Se utilizó ovodonación en el 61.5% (n=32) de las pacientes que se sometieron a ciclos de transferencia embrionaria. Solo en el 5.8% de las pacientes (n=3/52) se utilizaron semen y óvulos de donador.

El síndrome de hiperestimulación ovárica se presentó en el 1.9% (n=1) de las 52 pacientes., siendo de severidad moderada.

El número de fetos desarrollados en las pacientes con embarazo clínico (n=24) fue

de 1.54 (DE:.58), con un 50% (n=12) de embarazo único, un 45.8% (n=11) gemelar y 4.2% (n=1) con embarazo triple.

Se aplicó cerclaje en el 25% (n=6/24) de los embarazos clínicos, el cual se aplicó en promedio a las 14.4 semanas (DE: 1.02).

El embarazo se interrumpió en promedio a las 36.1 semanas de gestación (DE: 4.4) en 10 pacientes en los cuales ya finalizó el embarazo, con una edad gestacional mínima de 25 semanas y una máxima de 40 semanas. 14 embarazos se encuentran en curso actualmente. De las 10 pacientes que ya finalizaron su embarazo 5 fueron pretérmino y 5 fueron embarazo a término. En 8 de las 10 pacientes se realizó operación cesárea.

El peso promedio de los recién nacidos fue de 3015.6 gr (DE: 643), con peso mínimo de 2125 gr y un máximo de 4150 gr.

Tabla 3.-Hallazgos histeroscópicos en pacientes con falla recurrente en la implantación

Tipo de hallazgo histeroscópico

*Embarazo clínico

		Embarazo clínico		Valor P
		NO	SI	
Tipo de hallazgo histeroscópico	Adherencias firmes y pólipo	1	0	.139
	Pólipo y septum uterino parcial	0	1	
	Cérvix estenótico y septum uterino parcial	1	0	
	Adherencias laxas	0	2	
	Cavidad uterina tubular	1	0	
	Endometrio engrosado	1	0	
	Normal	19	18	
	Pólipo	2	0	
	Septum uterino parcial	3	0	
	Tabique uterino parcial	0	2	
	Tabique uterino total	0	1	
Total		28	24	
		28,0	24,0	

No se encontró evidencia estadísticamente significativa ($P= 0.139$) que sugiera que los hallazgos histeroscópicos están relacionados con la falla de implantación (no consecución del embarazo).

No existe evidencia estadísticamente significativa que nos indique que existe relación entre la histeroscopia diagnóstica y la tasa de embarazo (consecución del embarazo).

TABLA 4.- Relación entre Histeroscopia diagnóstica y tasa de implantación (embarazo)

		Nº de ciclos TEC en que se logra el embarazo posterior a histeroscopia			Valor P
		1	2	4	
Nº de ciclos TEC previos a histeroscopia	1 previo a Histeroscopia	7	3	1	0.962
	2 previos a Histeroscopia	8	2	0	
	3 previos a Histeroscopia	1	0	0	
	4 previos a Histeroscopia	1	0	0	
	6 previos a Histeroscopia	1	0	0	
Total		18	5	1	

No se encontró evidencia estadísticamente significativa que indique que existe una relación entre la preparación endometrial post-histeroscopia y la consecución del embarazo.

CAPITULO 10. DISCUSIÓN

Dentro de las causas de infertilidad femenina, el factor uterino tiene una prevalencia de un 10%. El útero desempeña un rol fundamental dentro del proceso reproductivo, participando en eventos claves como el transporte espermático, la implantación embrionaria y la nutrición fetal, motivo por el cual las anomalías uterinas congénitas y adquiridas, como miomas uterinos, pólipos endometriales y adherencias intrauterinas ejercen un impacto negativo significativo sobre la fertilidad.³⁹

Aproximadamente un 5–10% de las mujeres infértiles presentan miomas, sin embargo, luego de excluir otras causas de infertilidad, son responsables de sólo el 1 a 3% de los casos de infertilidad. El impacto de los miomas sobre la fertilidad es controversial y la evidencia disponible proviene principalmente a partir de estudios observacionales, que señalan un aumento de las tasas de embarazo a continuación de la miomectomía.⁴⁰

El mecanismo a través del cual los pólipos endometriales ejercen su impacto negativo sobre la fertilidad es desconocido y se ha especulado que podrían interferir con el transporte espermático y el proceso de implantación.⁴¹

Estudios retrospectivos señalan una influencia indirecta sobre la fertilidad, ya que posterior a la polipectomía aumenta en forma significativa la tasa de embarazo hasta en un 76%. Yanaihara y col, han sugerido que la localización del pólipo endometrial es un factor determinante, y que a continuación de la resección de pólipos ubicados en el ostium tubario se observa un aumento significativo de las tasas de embarazos en ciclos espontáneos.⁴²

Al comparar los resultados obtenidos con la literatura, los hallazgos fueron similares. Los hallazgos normales encontrados en este estudio fueron de un 72% de la población estudiada, ligeramente mayor al reportado en un estudio hecho en Francia 2010⁴³, el cual se reporta un 60% de sus pacientes sin alteraciones. Sin embargo, es menor el porcentaje reportado en un estudio hecho en Brasil durante el 2010⁴⁴ en el cual reporta un 38.3% de normalidad.

Con respecto a la edad promedio afectada en el estudio fue de 35 años con un rango de 19 a 45 años el cual difiere a los estudios realizados en Francia y Brasil, en donde su edad promedio es de 30 años.

Solo se presentó una complicación (1.9%) en el total de pacientes sometidas a histeroscopia, la cual fue un sangrado pro desgarro de cérvix, a diferencia de los estudios anteriormente mencionados donde no se presentaron.

Los hallazgos histeroscópicos más frecuentes fueron el septo uterino (40%), seguido de los pólipos endometriales (26%) y las adherencias uterinas en un (20%),

datos similares a los encontrados en un estudio realizado en México 2015⁴⁵ en el cual los hallazgos más frecuentes fueron los pólipos en un (31%), a diferencia del septo uterino el cual se encontró solo en un (4%).

En el estudio, el tipo de infertilidad más frecuente fue la infertilidad primaria presentándose en un 55.8% de los casos, resultado similar al observado en Francia con un 73.4% de las pacientes. Y difiere al encontrado en Brasil ya que ellos reportan un 42.8%.

Los resultados que se obtuvieron reflejan que un alto porcentaje de las pacientes con infertilidad no tienen alguna alteración estructural en la cavidad uterina. Sin embargo, en las pacientes en que, si se encontraron alteraciones anatómicas, está demostrado que brindando un tratamiento con técnicas quirúrgicas (histeroscopia terapéutica o miomectomía) influye positivamente en la tasa de implantación.

CAPITULO 11. CONCLUSIONES

- La histeroscopia es una herramienta útil para el diagnóstico y tratamiento de diversas alteraciones de la cavidad uterina en pacientes con infertilidad.
- La edad promedio de presentación en este estudio fue de 35 años.
- El tipo más frecuente de infertilidad fue la primaria.
- La causa más frecuente de alteración uterina fue la presencia del septo uterino.
- No existe evidencia estadísticamente significativa que sugiera que los hallazgos histeroscópicos están relacionados con la falla de implantación (no consecución del embarazo).
- No existe evidencia estadísticamente significativa que nos indique que existe relación entre la histeroscopia diagnóstica y la tasa de embarazo (consecución del embarazo).
- No existe evidencia estadísticamente significativa que nos indique que existe una relación entre la preparación endometrial post-histeroscopia y la consecución del embarazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem.* 2018; 62:2-10.
2. Berer M. Population and family planning policies: women-centred perspectives. *Reprod Health Matters.* 1993; 1(1):4-12.
3. Ombelet W, Cooke I, Dyer S, Serour G, Devroey P. Infertility and the provision of infertility medical services in developing countries. *Hum Reprod Update.* 2008; 14(6):605-621.
4. X. Evaluación, diagnóstico y tratamiento del varón infértil. *Ginecol Obstet Mex.* 2011;79(11):746-753.
5. Stahl PJ, Stember DS, Goldstein M. Contemporary management of male infertility. *Annu Rev Med.* 2012;63:525-540.
6. French DB, Sabanegh Jr ES, Goldfarb J, Desai N. Does severe teratozoospermia affect blastocyst formation, live birth rate, and other clinical outcome parameters in ICSI cycles?. *Fertil Steril.* 2010;93(4):1097-1103.
7. Simon A, Laufer N. Assessment and treatment of repeated implantation failure (RIF). *J Assist Reprod Genet.* 2012;29(11):1227-1239.
8. Reichman DE, Laufer MR. Congenital uterine anomalies affecting reproduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2010;24(2):193-208.
9. Coughlan C, Ledger W, Wang Q, Liu F, Demirel A, Gurgan T, et al. Recurrent implantation failure: definition and management. *Reprod Biomed Online.* 2014; 28(1):14-38.
10. Miller JF, Williamson E, Glue J, Gordon YB, Grudzinskas JG, Sykes A. Fetal loss after implantation: a prospective study. *The Lancet.* 1980; 316(8194):554-556.
11. Benkhalifa M, Demirel A, Sari T, Balashova E, Tsouroupani M, Giakoumakis Y, et al. Autologous embryo–cumulus cells co-culture and blastocyst transfer in repeated implantation failures: a collaborative prospective randomized study. *Zygote.* 2012; 20(2):173-180.

12. Dimitriadis E, White CA, Jones RL, Salamonsen LA. Cytokines, chemokines and growth factors in endometrium related to implantation. *Hum Reprod Update*. 2005; 11(6):613-630.
13. Matsumoto H, Ma WG, Daikoku T, Zhao X, Paria BC, Das SK, et al. Cyclooxygenase-2 differentially directs uterine angiogenesis during implantation in mice. *J Biol Chem*. 2002; 277(32): 29260-29267.
14. Melford SE, Taylor AH, Konje JC. Of mice and (wo) men: factors influencing successful implantation including endocannabinoids. *Hum Reprod Update*. 2013; 20(3):415-428.
15. Achache H, Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Hum Reprod Update*. 2006; 12(6):731-746.
16. Donaghy M, Lessey BA. Uterine receptivity: alterations associated with benign gynecological disease. *Semin Reprod Med*. 2007; 25(6):461-475.
17. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren KG, et al. The international committee for monitoring assisted reproductive technology (ICMART) and the world health organization (WHO) revised glossary on ART terminology. *Hum Reprod*. 2009; 24(11):2683-2687.
18. Zegers-Hochschild F, Nygren KG, Adamson GD, de Mouzon J, Lancaster P, Mansour R, et al. The International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies (ICMART) glossary on ART terminology. *Fertil Steril*. 2006; 86(1):16-19.
19. Das M, Holzer HE. Recurrent implantation failure: gamete and embryo factors. *Fertil Steril*. 2012; 97(5):1021-1027.
20. Stern C, Chamley L, Norris H, Hale L, Baker HG. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of heparin and aspirin for women with in vitro fertilization implantation failure and antiphospholipid or antinuclear antibodies. *Fertil Steril*. 2003; 80(2):376-383.
21. Cutting R, Morroll D, Roberts SA, Pickering S, Rutherford A, & on behalf of the BFS and ACE. Elective single embryo transfer: guidelines for practice British Fertility Society and Association of Clinical Embryologists. *Hum Fertil*. 2008; 11(3):131-146.

22. Coughlan C, Yuan X, Demireol A, Ledger W, Li TC. Factors affecting the outcome of "endometrial scratch" in women with recurrent implantation failure. *J Reprod Med.* 2014; 59(1-2):39-43.
23. Potdar N, Gelbaya T, Nardo LG. Endometrial injury to overcome recurrent embryo implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2012; 25(6):561-571.
24. Ferraretti A, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L, ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. *Hum Reprod.* 2011; 26(7):1616-1624.
25. Verberg MFG, Eijkemans MJC, Macklon NS, Heijnen EMEW, Baart EB, Hohmann FP, et al. The clinical significance of the retrieval of a low number of oocytes following mild ovarian stimulation for IVF: a meta-analysis. *Hum Reprod.* 2009; 15(1):5-12.
26. Duran EH, Morshedi M, Taylor S, Oehninger S. Sperm DNA quality predicts intrauterine insemination outcome: a prospective cohort study. *Hum Reprod.* 2002; 17(12):3122-3128.
27. Taylor E, Gomel V. The uterus and fertility. *Fertil Steril.* 2008; 89(1):1-16.
28. Pabuçcu R, Gomel V. Reproductive outcome after hysteroscopic metroplasty in women with septate uterus and otherwise unexplained infertility. *Fertil Steril.* 2004; 81(6):1675-1678.
29. Alanís J, Pliego L, Salazar C, Contreras A. Fertilidad posterior a la septoplastia histeroscópica de consultorio. Una propuesta de clasificación del septo uterino. *Ginecol. obstet. Méx.* 2017; 85(3): 134-140.
30. Makrakis E, Pantos K. The outcomes of hysteroscopy in women with implantation failures after in-vitro fertilization: findings and effect on subsequent pregnancy rates. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010; 22(4):339-343.
31. Albornoz V, Duque A. Patología uterina y su impacto en la fertilidad. *RevMedClin Condes.* 2010; 21(3):409-415.
32. Indman P. Hysteroscopic treatment of submucous myomas. *Ginecol Obstet Mex.* 2006; 49(4):811-820.

33. Corrales J, Claiden A, Vargas J, de Quesada S, Guerra J, Arceo M, et al. Mioma uterino: Un trastorno frecuente en mujeres en edad fértil. 2015; 54(257): 59-70.
34. Yu Ng EH, Chi Wai Chan C, Tang OS, Shu Biu Yeung W, Ho PC. Endometrial and subendometrial blood flow measured by three-dimensional power Doppler ultrasound in patients with small intramural uterine fibroids during IVF treatment. Hum Reprod. 2005;20(2):501-506.
35. Sanders B. Uterine factors and infertility. J ReprodMed. 2006; 51(3):169-176.
36. Fuentes J. Polipectomía histeroscópica en consultorio: análisis de ocho años, GinecolObstetMex. 2007; 75:341-6 8.
37. Fuentes J, Pérez M. Histeroscopia en infertilidad. Diagnóstico y tratamiento. GinecolObstetMex. 2008; 76(11):679-684.
38. Sroussi J, Benifla L. Sinequias uterinas. EMC-Ginecología-Obstetricia. 2017; 53(4), 1-14.
39. Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL, Nulsen JC, Sanders MM, Benadiva CA. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. Fertil Steril. 2010;93(2):437-441.
40. Margalioth EJ, Ben-Chetrit A, Gal M, Eldar-Geva T. Investigation and treatment of repeated implantation failure following IVF-ET. Hum Reprod. 2006;21(12):3036-3043.
41. Kuivasaari P, Hippeläinen M, Anttila M, Heinonen S. Effect of endometriosis on IVF/ICSI outcome: stage III/IV endometriosis worsens cumulative pregnancy and live-born rates. Hum Reprod. 2005;20(11):3130-3135.
42. Xu B, Sun X, Li L, Wu L, Zhang A, Feng Y. Pinopodes, leukemia inhibitory factor, integrin- β 3, and mucin-1 expression in the peri-implantation endometrium of women with unexplained recurrent pregnancy loss. Fertil Steril. 2012;98(2):389-395.
43. Loutradis D, et al. Effect of human hydrosalpinx fluid on the development of mouse embryos and role of the concentration of growth factors in culture

- medium with and without hydrosalpinx fluid. *Gynecol Endocrinol.* 2005;20(1):26-29.
44. Gingold JA, et al. Endometrial pattern, but not endometrial thickness, affects implantation rates in euploid embryo transfers. *Fertil Steril.* 2015;104(3):620-628.
 45. Raphael Obiala E. Falla de implantación: madre o embrión. *Rev Mex Med Repro.* 2019;8(1):5-16.
 46. Gao M, Sun Y, Xie H, Fang S, Zhao X. Hysteroscopy prior to repeat embryo transfer may improve pregnancy outcomes for asymptomatic women with repeated implantation failure. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015; 41(10):1569-1576.
 47. Donnez J, Jadoul. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate?. *Hum Reprod.* 2002; 17(6):1424-1430.
 48. Surrey ES. Should diagnostic hysteroscopy be performed before in vitro fertilization-embryo transfer?. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012; 19(5):643-646.
 49. El-Toukhy T, Campo R, Khalaf Y, Tabanelli C, Gianaroli L, Gordts S. et al. Hysteroscopy in recurrent in-vitro fertilisation failure (TROPHY): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387(10038):2614-2621.
 50. Fatemi HM, Kasius JC, Timmermans A, van Disseldorp J, Fauser BC, Devroey P, et al. Prevalence of unsuspected uterine cavity abnormalities diagnosed by office hysteroscopy prior to in vitro fertilization. *Hum Reprod.* 2010; 25(8):1959-1965.
 51. Lambert M, Hocké C, Jimenez C, Frantz S, Papaxanthos A, Creux H. Repeated in vitro fertilization failure: Abnormalities identified in the diagnostic assessment. *Gynecol Obstet Fertil.* 2016; 44(10):565-571.
 52. Taylor E, Gomel V. The uterus and fertility. *Fertil Steril.* 2008; 89(1):1-16.
 53. Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate?. *Hum Reprod.* 2010; 17(6):1424-1430.

54. Pérez MT, Bajo AJ, Salazar F, Redondo T, Sanfrutos L, Álvarez P, et al. Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing inrauterine insemination: a prospective, randomized study. *Hum Reprod.* 2005; 20(6):1632-1635.
55. Yanaihara A, Yorimitsu T, Motoyama H, Iwasaki S, Kawamura T. Location of endometrial polyp and pregnancy rate in infertility patients. *Fertil Steril.* 2008; 90(1):180-182.
56. Koskas M, Mergui J, Yazbeck C, Uzan S, Nizard J. Office hysteroscopy for infertility: a series of 557 consecutive cases. *Obstet Gynecol Int.* 2010.
57. Lasmar R, Barrozo P, Parente R, Lasmar B, Rosa D, Penna I, et al. Hysteroscopic evaluation in patients with infertility. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2010; 32(8):393-397.
58. Viveros A. Hallazgos histeroscópicos en pacientes con infertilidad. *Reproducción.* 2015; 8:1-5.

ANEXO

1.- CEDULA DE RECOLECCION DE LA INFORMACION EVALUACION DE HALLAZGOS HISTEROSCOPICOS EN PACIENTES CON FALLA RECURRENTE EN LA IMPLANTACION.

Folio:_____ **Edad del esposo**_____ **Seminograma:** Normal () Anormal ()

Tipo de anormalidad: Azoospermia () Oligospermia (), Terato-asteno-oligospermia ()

Espermocultivo: Negativo () Positivo ()

ESTADO BASAL DE LAS PACIENTES

Edad:_____ **Medio socioeconómico:** Bajo () Medio () Alto ()

Peso: _____ **Talla:** _____ **IMC:**_____ **Grupo de IMC:** Normal (), Sobrepeso (), Obesidad ()

Tabaquismo: Si () No () **Alcoholismo:** Si () No ()

Diabetes: Si () No () **HTA:** Si () No () **Hipotiroidismo** Si () No ()

Hipertiroidismo: Si () No ()

Antecedente de cirugía previa: Si () No ()

Antecedente de LUI: Si () No ()

Menarca;_____ **Método anticonceptivo;** Si () No () **Tipo de método Utilizado:**

Hormonal oral (), Hormonal inyectable (), Preservativo (), Dispositivo intrauterino hormonal () DIU de cobre (), Anillo o vaginal () Implante () **Número de**

parejas sexuales_____ **Gestas**_____ **Cesárea previa:** Si () No () **Núm.**

cesáreas previas:_____ **Aborto previo** Si () No () **Número de abortos previos**_____

Antecedente de OTB Si () No () **Nupcias** Primera () Segundas ()

Tipo de infertilidad: Primaria () Secundaria (), **Años de infertilidad**_____

Causa de la infertilidad: Ovárica () Tubo-peritoneal () Anatómica () Masculina () Endometriosis ()

Laparoscopia diagnóstica quirúrgica previa: Si () No (),

Hallazgos laparoscópicos: Hidrosalpinx (), Útero arcuato (), Didelfo (), Doble () Endometrioma () Endometriosis peritoneal únicamente ()

Oclusión tubaria: Si () No () **Tipo de oclusión tubaria realizada;** Parcial () Total ().

Cirugía ovárica: Si () no (), **Motivo de cirugía ovárica:** Quiste simple () Endometrioma () Teratoma (), **Afección ovárica:** Uni lateral () Bilateral ()

EVALUACION DE LA RESERVA OVARICA

Num. de folículos antrales en la eval. USG basal _____;

FSH basal_____

Hormonal Antimulleriana basal _____

Falla ovárica prematura Si () No ()

TECNOLOGIA DE REPRODUCCION ASISTIDA UTILIZADA

Ciclo POR FIV () O ICSI ()

Numero de ciclos de transferencias realizadas previos a la histeroscopia-----,

Uso de ovodon en perdidas previas: Si () No ()

Embarazo bioquímico (PIE +) Si () No (),

Días después de la transferencia en que ocurrió la perdida gestacional previa a la histeroscopia_____.

HISTEROSCOPIA

Hallazgo de la histeroscopia: Pólipo (), Mioma submucoso () Tabique uterino parcial () Tabique uterino total () Hallazgo normal ()

Tipo de mioma submucoso: 0 () 1 () 2 () **Tamaño del mioma submucoso_____**

Complicaciones de la histeroscopia: Sangrado () Perforación uterina () Desgarro cervical () Ninguna ()

RESULTADO DEL CICLO O CICLOS POSTERIORES A LA HISTEROSCOPIA:

Numero de ciclos en que se logra el embarazo posterior a histeroscopia_____

Numero de Embriones transferidos _____, **Estimulación ovárica Controlada:**

Si () No () **Ovodonación:** Si () No ()

Esquema de Estimulación ovárica controlada utilizado: FSH recombinante ()
análogos de GnRH () Antagonistas de GnRH (), Combinación de dos o más ()

Dosis total d FSH utilizada por ciclo_____

Numero de Folículos maduros recuperados :_____

Pobre respondedora: Si () No ()

Sx de hiperestimulación ovárica Si () No ()

Severidad dela Hiperestimulación ovárica Leve () Moderada () Severa ()

Embarazo clínico: Si () No (),

Numero de fetos: Uno () Dos () Tres o más ()

Aplicación de cerclaje Si () No () **Semanas de gestación de aplicación del cerclaje**_____

Edad gestacional al que se interrumpe el embarazo (semanas de embarazo)_____

Resolución del embarazo: Aborto () Nac. Pretérmino () Terminó (),

Vía de resolución del embarazo: Parto () Cesárea ()

Peso del producto (gr)_____ **Genero del Producto o productos**

Nacido vivo: Si () No ()

Complicaciones médicas del embarazo: Diabetes gestacional () Preeclampsia () RPM ()