



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO 3
“DR. VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ”
DEL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA**

**“RESULTADO REPRODUCTIVO EN PACIENTES CON INSEMINACIÓN INTRA-
UTERINA E INJURIA ENDOMETRIAL CONTRA SOLO INSEMINACIÓN INTRA-
UTERINA”**

R-2019-3504-047

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALISTA EN
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN**

PRESENTA:

DR. FELIPE DE JESÚS COMPEÁN BÁEZ

INVESTIGADOR RESPONSABLE

DR. VÍCTOR SAÚL VITAL REYES

JEFE DE SERVICIO BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

Ciudad de México, 14 de junio del 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

INVESTIGADOR RESPONSABLE

Nombre: Dr. Víctor Saúl Vital Reyes

Área de adscripción: Servicio de Biología de la Reproducción Humana

Domicilio: Calz Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.

Teléfono celular: 57245900 Extensión 23719

Correo electrónico: victor.vital@imss.gob.mx

Matrícula IMSS 6020518

INVESTIGADOR ASOCIADO

Nombre: Dr. Felipe de Jesús Compeán Báez

Área de adscripción: Servicio de Biología de la Reproducción Humana

Domicilio: Calz Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.

Teléfono celular: 57245900 Extensión 23719

Correo electrónico: dr.compean11@gmail.com

Matrícula IMSS 98360893

UNIDADES Y DEPARTAMENTOS DONDE SE REALIZARÁ EL PROYECTO

Unidad:	UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 CMN “La Raza” IMSS. Ciudad de México
Delegación:	Norte DF
Dirección:	Calz. Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Ciudad:	Ciudad de México
Teléfono	55-57-24-59-00

“Resultado reproductivo en pacientes con inseminación intrauterina e injuria endometrial contra solo inseminación intrauterina” R-2019-3504-047

Dr. Juan Carlos Hinojosa Cruz

Director de Educación e Investigación en Salud

Dra. Verónica Quintana Romero

Jefa de la División de Educación en Salud

Dr. Juan Antonio García Bello

Jefe de la División de Investigación en Salud

Dr. Víctor Saúl Vital Reyes

Profesor Titular del Curso y Asesor de Tesis



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3504.
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 3, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 17 CI 09 002 136
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 009 2018072

FECHA Miércoles, 11 de diciembre de 2019

Dr. Victor Saúl Vital Reyes

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título "**Resultado reproductivo en pacientes con inseminación intrauterina e injuria endometrial contra solo inseminación intrauterina.**" que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2019-3504-047

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Rosa María Arce Herrera
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3504

Imprimis

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DEDICATORIA

La presente tesis la dedico a las dos personas que hacen que mi vida sea maravillosa cada día.

A mi esposa Citlalli Mannings Zamorano que es el pilar de mi vida, mi motor y mi acompañante en este camino, a través de su amor, consejos, apoyo incondicional e infinita paciencia me han permitido llegar a cumplir un sueño más.

A mi hija María Paula Compeán Mannings que desde el día que llego a mi vida es el motivo para ser mejor persona y poder guiarla para ser una gran mujer independiente, fuerte y segura de sí misma.

Las amo, gracias por apoyarme.

AGRADECIMIENTOS

Gracias al Dr. Víctor Saul Vital Reyes por su apoyo durante todo este tiempo en el servicio de Biología de la Reproducción.

Gracias al Dr. José de Jesús López Gálvez y todo el equipo de UR Vista hermosa por la estancia académica que realice, me hicieron sentir parte de su equipo y familia.

Gracias a mis médicos de base del Servicio de Biología de la Reproducción, a cada una de ellas que han aportado en vida profesional.

ÍNDICE

APARTADO	PÁGINA	
Resumen	10	
Marco Teórico	12	
Justificación	19	
Planteamiento del problema	20	
Objetivo(s)	21	
Hipótesis	22	
Material y métodos	23	
Criterios de selección	24	
Descripción general del estudio	26	
Aspectos estadísticos	27	
Variables	28	
Aspectos éticos	37	
Recursos, financiamiento y factibilidad	38	
Resultados	39	
Discusión	44	
Conclusiones	46	
Cronograma de actividades	47	
Bibliografía	48	
Anexos		
	Consentimiento informado	49
	Hoja de recolección de datos	50

“Resultado reproductivo en pacientes con inseminación intrauterina e injuria endometrial contra solo inseminación intrauterina”

Dr. Felipe de Jesús Compeán Báez, Dr. Víctor Saúl Vital Reyes.

RESUMEN

Antecedentes: El endometrio es un tejido reproductor especializado, con periodos de ciclicidad que sufre alteraciones en la naturaleza de sus características del tejido y la función, en puntos de tiempo específicos del ciclo menstrual. Las técnicas de reproducción asistida han permitido un alto grado de intervención en el curso fisiológico de la reproducción. Una parte considerable de la investigación reproductiva se dedica a la elucidación de los mecanismos de implantación del embrión que subyace a fin de elaborar nuevas metodologías para ayudar a este proceso. El éxito de la implantación del embrión es un proceso complejo que implica múltiples mecanismos de señalización entre el embrión y el endometrio. Entre los métodos propuestos, en la actualidad en la práctica clínica para superar el fracaso de la implantación, es la injuria endometrial en el ciclo precedente al ciclo de estimulación, es una modalidad prometedora como estrategia para mejorar los resultados reproductivos.

Objetivo: Determinar el resultado reproductivo en pacientes con inseminación intrauterina e injuria endometrial contra solo inseminación intrauterina en el servicio de Biología de la Reproducción Humana en la U.M.A.E. H.G.O. No. 3 del Centro Médico Nacional la Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Material y Métodos: Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y analítico en la U.M.A.E. H.G.O. No. 3 del Centro Médico Nacional la Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social del Servicio de Biología de la Reproducción, que incluyó a todas las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión en el período del 1 de abril del 2015 al 30 de Junio del 2015. Se registró en una hoja de recolección las siguientes variables: edad, índice de masa corporal (IMC), tipo de infertilidad, duración de la infertilidad, número de inseminaciones efectuadas, indicación de la inseminación, esquema de inducción de la ovulación, recuento de espermatozoides móviles (REM), número de folículos maduros, grosor endometrial, día de la inseminación, embarazo clínico. **Análisis estadístico.** 1) Análisis bivariado: a) la prueba de chi cuadrada con corrección de continuidad de Yates para variables nominales y b) la prueba t de student no pareada ó U de Mann-Whitney para variables continuas.

Resultados: Se seleccionaron un total de 30 pacientes que reunieron los criterios de inclusión, los cuales se dividieron en dos grupos, cada uno con 15 pacientes a quienes se les realizó inseminación intrauterina e injuria endometrial a un grupo y al otro solo inseminación intrauterina. Con respecto al tipo de infertilidad se encontró lo siguiente: primaria 16 pacientes (53.3%) y secundaria 14 pacientes (46.7%). Con respecto al embarazo no se encontró diferencia estadísticamente significativa en las pacientes que se realizó inseminación intrauterina con injuria endometrial encontramos 3 pacientes con embarazo (20%) contra 2 pacientes con embarazo (13.3 %) en las que se realizó solo inseminación intrauterina con una $p= 0.623$.

Conclusiones: La injuria endometrial es un procedimiento que se ofrece a las parejas con infertilidad con el propósito de mejorar la receptibilidad endometrial para aumentar las tasas de embarazo en los tratamientos de reproducción asistida, en este estudio no se encontró un aumento en la tasa de embarazo en las pacientes a las que se les realizó injuria endometrial e inseminación comparado con las que se realizó solamente inseminación intrauterina. Aún no hay una técnica estandarizada descrita de cómo realizarla, ya que hay una gran variabilidad entre los diferentes estudios en cuanto el tipo de cánula, el momento en el que se realiza, por lo tanto, los resultados aún son inconclusos, por lo que se necesitan realizar ensayos clínicos aleatorizados para poder resolver el dilema acerca de la utilidad de este procedimiento.

Palabras clave: Infertilidad, inseminación intrauterina, injuria endometrial.

MARCO TEÓRICO

La definición de injuria en clínica significa daño a lesión en la morfología o estructura de un tejido en cualquiera de sus niveles de organización (molecular, celular, tisular, anatómico) producida por un daño externo o interno. ¹

El endometrio es un tejido reproductor especializado con periodos de ciclicidad, que sufre alteraciones en la naturaleza de sus características y la función en puntos de tiempo específicos del ciclo menstrual. El estado del endometrio de una mujer durante la edad reproductiva se puede dividir en 2 fases distintas: endometrio receptivo ó fértil y el endometrio en preparación para la siguiente ovulación. ²

Una experiencia preliminar sobre el efecto de la injuria endometrial en la implantación del embrión a partir de modelos animales se llevó a cabo en cobayas. La injuria endometrial del útero progestacional en cobayas condujo a una mayor receptividad del endometrio, lo que vincula a una decidualización, a través de una rápida multiplicación de las células endometriales, similar a la multiplicación de las células deciduales en el embarazo. ²

El factor limitante en la consecución de embarazo para la mayoría de las parejas es la inadecuada receptibilidad endometrial responsable de dos tercios de las fallas en la implantación, que sigue siendo poco conocida. La implantación embrionaria representa el paso más crítico del proceso reproductivo de muchas especies. Se trata de un fenómeno biológico único, en el que el blastocito conecta íntimamente con la superficie del endometrio materno lo que formará la placenta, proporcionando una interfaz entre el crecimiento del feto y la circulación materna. La implantación exitosa requiere un endometrio receptivo, un embrión normal y funcional, un desarrollo de blastocisto normal y un diálogo sincronizado entre los tejidos maternos y embrionarios. El proceso de implantación se puede clasificar en tres etapas: aposición, adherencia y la invasión.³

El blastocisto se ancla a la lámina basal del endometrio y del estroma de la matriz extracelular. En este punto, la vinculación del embrión con el endometrio lograda ya no puede ser dislocada. Esto es seguido por la penetración invasiva del blastocisto a través del epitelio luminal. A pesar de que el blastocisto se puede implantar en diferentes tejidos humanos, sorprendentemente en el endometrio, este fenómeno sólo puede ocurrir durante un período autolimitado llamado ventana de implantación en los días 20 a 23 de un ciclo menstrual regular (día de LH 7-11). A lo largo de este período, el endometrio humano está preparado para la fijación del blastocisto, ya que ha adquirido un estado morfológico y

funcional preciso iniciado por hormonas esteroideas ováricas. El fallo en la implantación sigue siendo un problema no resuelto en la medicina reproductiva y es considerado como una de las principales causas de infertilidad en las mujeres sanas. De hecho, la tasa media de implantación en FIV es de alrededor de 25%.³

La evidencia publicada hasta la fecha está a favor de la inducción de la injuria endometrial local en el ciclo anterior de la estimulación ovárica para mejorar los resultados del embarazo.³

Existen varias hipótesis por las cuales mejora la receptibilidad endometrial posterior a la injuria endometrial entre las cuales se encuentran:

Hipótesis mecánica

Hipótesis de la inflamación per se

Hipótesis sobre el proceso de cicatrización

Reclutamiento de células del sistema inmune

Teoría de la expresión génica

Teoría de la neoangiogénesis

Hipótesis mecánica

De acuerdo con una teoría puramente mecánica, el endometrio se transforma de un no receptivo a un estado receptivo a través de la decidualización. Se ha demostrado que el procedimiento de la lesión exógena llevada a cabo durante un ciclo anterior retrasa la maduración del endometrio y resulta en una mayor sincronía entre el endometrio y el embrión. El trauma tiene probabilidades de inducir distintos procesos que cooperan para una contribución conjunta de la aposición del embrión; esto da lugar a la creación de una aparente fusión de las diferentes etapas del desarrollo del embrión humano, como son, la aposición de endometrio, adhesión e invasión.

Teoría de la inflamación per se

La respuesta típica a la inflamación está mediada por citoquinas proinflamatorias y reguladoras, la inflamación local del endometrio es necesaria para el proceso de implantación. La implantación está vinculada con altos niveles de citocinas, quimiocinas y leucocitos, estas moléculas inician un "diálogo" crucial entre el embrión, el endometrio y la promoción del blastocisto al sitio de la implantación.

Una asociación se ha sugerido entre la reacción inflamatoria inducida por la injuria endometrial, el ingreso de los macrófagos y las células dendríticas, acompañado por un aumento de citoquinas proinflamatorias.

Análisis de muestras endometriales recuperadas de los pacientes con injuria endometrial reveló un aumento de la expresión del oncogén relacionado con el crecimiento de quimiocinas, osteopontina (OPN), interleucina 15 (IL-15), proteína inflamatoria de macrófagos 1B (MIP-1B) y factor de necrosis tumoral α (TNF- α). Su modo de acción es probable que ejerza un efecto favorable directo sobre la migración del trofoblasto o la atracción de macrófagos y células dendríticas en el sitio de la implantación. En un proceso conocido como "fenómeno de bola de nieve," estas células al activar la secreción de otras citocinas y quimiocinas, a la vez reclutan macrófagos y células dendríticas para el sitio de implantación. Una correlación se documenta la molécula de adhesión ósea (OPN) aumento por un lado y la expresión de MIP-1B en el otro. El desencadenamiento de la producción de diferentes moléculas que interactúan con el blastocisto facilita su aposición al endometrio y evita su rechazo. Diferentes poblaciones de leucocitos han sido reportadas en el endometrio de preimplantación tanto en mujeres con abortos recurrentes y mujeres con una historia obstétrica con éxito.

Hipótesis sobre el proceso de cicatrización

La cicatrización de heridas es un proceso dinámico que se distingue por 3 fases características: la inflamación, formación de tejido y la remodelación de tejidos. Los eventos locales que acompañan a la cicatrización de heridas, que resultan en la formación de un ambiente óptimo en la decidua, el llamado "proceso de curación de la herida" se caracterizan por una fuerte respuesta T-helper 1 proinflamatoria, del mismo modo se producen los macrófagos y las células dendríticas reclutadas para el sitio de la inflamación. El MIP-1B y Groa pueden atraer a los monocitos diferenciados, que se activan y viajan a la zona de la lesión por la acción de estas citocinas. Se ha demostrado que estas moléculas se asocian con tejido vascular, tejido conectivo y la remodelación de las células epiteliales. Todo el proceso está mediado y se amplifica adicionalmente a través de la secreción de otras citoquinas, factores de crecimiento y enzimas, tales como LIF y factores de crecimiento similares al factor de crecimiento epidérmico de unión a heparina, IL-4, -6, -10, -11, -13, -15, y TNF- α . El papel de estas células, que se derivan tanto del endometrio, como el sistema inmune, es para producir un entorno seguro para el acoplamiento exitoso del blastocisto en el endometrio, lo que garantiza el establecimiento de un embarazo, que está promovido además por medio de la participación local de interacción materno-fetal.

Reclutamiento del sistema inmune

La participación del sistema inmune en el proceso de implantación ha sido reportada para el progreso a través de la activación de un tipo de "memoria "; después de una lesión del endometrio, las células inmunes uterinas son reclutadas para el sitio de la lesión, por lo tanto, probablemente faciliten la implantación en el ciclo subsiguiente de tratamiento.

Teoría de la expresión genética: sincronización de los embriones y del embrión.

La expresión de genes del endometrio en el lugar de la implantación difiere entre las mujeres fértiles y las mujeres fértiles con fallo de implantación durante la FIV o abortos involuntarios. Varios estudios han indicado que la lesión conduce a mejores resultados a través de la expresión diferencial de genes en el endometrio, esta hipótesis está apoyada fuertemente por las considerables alteraciones observadas en el perfil de expresión génica de las mujeres embarazadas y no embarazadas. Hay varios genes implicados que regulan el proceso de implantación, incluyendo laminina α 4 (*LNa4*), integrina α 6 (*ITGA6*) y la matriz metaloproteínasa 1 (*MMP1*). Además, la diferenciación de los genes de células madre genera la proliferación endometrial de células madre, la migración y diferenciación, lo que resulta en la consecución de la receptividad del endometrio.

Teoría de la neoangiogénesis.

Típicamente, el trauma estimula la angiogénesis. Una lesión inducida puede proporcionar un entorno angiogénico mejorado, enriquecido con citoquinas y factores de crecimiento, se sabe que son cruciales para una invasión del trofoblasto normal y la retención del embrión. La IL-12 e IL-18 son esenciales en dosis bajas para asegurar la evolución exitosa de la remodelación vascular local, esto es porque el primero regula la activación de las células NK, así como la participación en una vía de la actividad de promoción de citolítica/citotóxico/ citostático y procoagulante, mientras que la última ejerce efectos positivos sobre la transformación vascular local y las hiperactividades de las células NK. El trauma parece desencadenar células UNK, promoviendo así la angiogénesis y la potenciación del flujo sanguíneo a la arteria uterina.³

La injuria endometrial desencadena una respuesta inflamatoria caracterizada por una afluencia de macrófagos / DCS (HLA-DR + CD11c + células), ocasionado por un aumento de citoquinas proinflamatorias. También muestran que la abundancia de estas células y la expresión de citoquinas se correlacionan positivamente con el resultado del embarazo.⁴

Existen varias alternativas experimentales que mejoran la receptibilidad endometrial como son el uso de ácido ascórbico, la aspirina, prednisolona y la injuria endometrial. El uso del ácido ascórbico se ha asociado a la fertilidad. Se realizó un estudio prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo para evaluar su impacto en diferentes dosis como apoyo a la fase lútea. No hubo evidencia clínica de un efecto benéfico en las tasas de embarazo en ciclos con FIV independientemente de la dosis.⁵

Otra línea de investigación era ver si la inmunosupresión por los corticoesteroides exógenos como tratamiento para apoyo a fase lútea se podía utilizar para mejorar tasas de implantación del embrión en pacientes en FIV, su efecto era reduciendo el recuento de células NK y normalizando la expresión de citoquinas en el endometrio. Una revisión de Cochrane mostró que no había pruebas que mejoraran los resultados clínicos en reproducción asistida.⁵

El uso de la aspirina con su mecanismo inhibidor del ciclo oxigenasa reduce la síntesis de prostaglandinas. La regresión lútea en vacas y ovejas es causada por liberación pulsátil de prostaglandinas, este mecanismo no está claro en humanos, pero también aumenta el flujo sanguíneo uterino, los clínicos postulan que podría mejorar la receptividad del endometrio aumentando las tasas de implantación y de embarazo. Un último metaanálisis confirmó que la aspirina no mejora las tasas de embarazo después de la FIV y que se debe abandonar esta práctica.⁵

La injuria endometrial en el ciclo precedente a la estimulación ovárica se ha propuesto para mejorar la implantación en mujeres con falla recurrente a la implantación de causa inexplicable. Se ha demostrado que la manipulación mecánica del endometrio puede mejorar la receptividad mediante la modulación de la expresión génica de factores requeridos para la implantación como glicodelina A, laminina alfa 4, la integrina alfa 6 y la matriz metaloproteínasa. La manipulación mecánica o lesión local para el endometrio pueden ser inducidas por injuria endometrial o histeroscopia con toma de biopsia. Una revisión sistemática y metaanálisis mostraron un efecto benéfico de la injuria endometrial previa al ciclo de estimulación ovárica. Se postula que con lesiones locales hay cambios iniciados en el endometrio, el sistema inmune y la expresión génica, lo cual lleva a la mejora de la receptividad y un medio favorable para la implantación. La pregunta clínica planteada es ¿si hay un papel de la injuria endometrial en el ciclo anterior en todas las mujeres sometidas a FIV o también se podría observar en IIU o si debe limitarse a las mujeres con falla recurrente a la implantación?

Entre las diversas causas potenciales de una falla recurrente de la implantación se encuentran factores uterinos, mala receptibilidad y la incompatibilidad inmunológica. ⁵

Los genes cuya expresión se muestra cambios significativos al comparar pacientes embarazadas y no embarazadas después de la injuria endometrial se clasifican principalmente en 10 grupos en base a la función molecular: la unión de iones (14 genes), la unión a proteínas (12 genes), unión de ácidos nucleicos (11 genes), nucleótidos vinculante (siete genes), actividad transferasa (cinco genes), la actividad hidrolasa (cinco genes), la actividad del receptor (cuatro genes), la actividad reguladora GTP asa (tres genes), la actividad de clase transportador canal o poro (tres genes), la actividad del factor de transcripción (tres genes), la actividad oxidorreductasa (tres genes), y la actividad de transporte de iones (tres genes).⁶

Estudios Previos

El posible papel de la injuria endometrial en la mejora de la implantación se puso de relieve por primera vez por Barash et al; estudiaron 45 mujeres que no pudieron concebir después de uno o más ciclos de FIV-TE, ellos encontraron que las lesiones de endometrio en el ciclo previo de FIV mejoraron significativamente el resultado. También postularon que la lesión promueve decidualización del endometrio, por lo que es más receptivo para la implantación. En su estudio se realizó la injuria endometrial usando un instrumento de biopsia endometrial desechable (Pipelle) los días 12, 21, y 26 del ciclo previo a la FIV. Las tasas de implantación, embarazo clínico y de nacidos vivos en el grupo de la injuria endometrial fueron 28%, 67% y 49% y en el grupo de control fueron 14%, 30% y 23% respectivamente. ⁷

Resultados de un estudio en mujeres con infertilidad inexplicable mostraron un efecto benéfico de la injuria endometrial, en términos de tasa de embarazo bioquímico y tasa de embarazo clínico acumulativo. Los pacientes con infertilidad inexplicada podrían no compartir la misma causa oculta de la infertilidad, esto puede desencadenar pensamientos acerca de qué parejas con infertilidad inexplicada pueden ser más probables de beneficiarse de este procedimiento.⁸

En un estudio realizado en parejas con infertilidad de causa inexplicable con injuria endometrial y coito programado se encontró que la tasa de embarazo fue significativamente mayor en el grupo de la injuria endometrial en comparación con el grupo control [17/114 (14,9%) frente a 6/103 (5,8%) (OR: 2,83 IC del 95%: 1,07 a 7,49; p = 0,03.] La tasa de aborto fue comparable entre ambos grupos (17,64% vs 14,28%; p = 0,701).⁹

La injuria endometrial con Pipelle tiene un número de ventajas potenciales (por ejemplo, un procedimiento simple, menos costoso y no requiere altos niveles de experiencia). Aunque otros estudios han reportado el efecto benéfico de la injuria endometrial en la tasa de embarazo clínico, quedan muchas preguntas acerca del momento en el que debe realizarse, la selección de pacientes y la técnica utilizada. La razón exacta de esto no está clara. Se cree que la injuria endometrial con una cánula de Pipelle aumenta el nivel de citoquinas en la fase temprana de la proliferación del endometrio, que pueden modular la capacidad receptiva del endometrio y el apego embrión.¹⁰

Si bien la injuria endometrial se realizó en otros estudios en pacientes programados para FIV / ICSI, en el estudio de Abdelhamid, S. se centró en evaluar el papel de la injuria endometrial en el aumento de la tasa de embarazo en ciclos de IIU en pacientes con infertilidad inexplicada, así como la comparación del resultado del embarazo en los grupos que se sometieron a la injuria endometrial en el ciclo previo de la IIU frente a la injuria endometrial en el mismo ciclo de intervención. Los resultados demostraron que la realización de la intervención en el ciclo de IIU, produce los resultados comparables habiéndose realizado en el ciclo previo de la IIU con ninguna diferencia significativa entre ambos grupos, la tasa de embarazo 38% y 36% respectivamente, frente al 18% en el grupo de control que no se sometieron a la injuria endometrial.¹¹

Hay varias cuestiones que deben aclararse en relación con el momento de la intervención, la fase del ciclo cuando se debe realizar la injuria endometrial, el uso de la histeroscopia comparado con la cánula de Pipelle, el mecanismo de acción de la injuria endometrial inducida con histeroscopia y el beneficio de una sola versus múltiples injurias.¹¹

JUSTIFICACIÓN

En esta Unidad Médica de Alta Especialidad parte de los tratamientos que se les ofrece a las parejas con infertilidad, son aquellos conocidos como de baja complejidad, uno de ellos es la inseminación intrauterina. En promedio se realizan alrededor de 120 inseminaciones intrauterinas al año, con una tasa de embarazo de 8.3%. Dichas inseminaciones se llevan a cabo con la técnica convencional sin modificaciones en su realización ni en su preparación.

Según Abdelhamid y colaboradores la injuria endometrial mejora la receptibilidad endometrial y con ello mejorar la implantación; en su estudio de inseminación intrauterina sin injuria endometrial contra inseminación intrauterina e injuria endometrial, obtuvo un resultado en la tasa de embarazo del 18% contra 38% respectivamente, además de los buenos resultados es sencilla y económica. La injuria endometrial se ha documentado en pocos artículos en pacientes a las que se realiza inseminación intrauterina.

Esto no está bien documentado, ya que existen pocos artículos que se realiza la injuria endometrial. En el hospital la injuria endometrial con inseminación intrauterina es una alternativa para mejorar nuestro resultado reproductivo.

Al realizar este estudio se tratará de identificar si hay un beneficio en implementar la injuria endometrial en inseminación intrauterina sobre las tasas de embarazo en pacientes infértiles en una unidad médica de alta especialidad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infertilidad es uno de los problemas médicos más comunes que afectan a parejas en edad reproductiva, la prevalencia estimada se encuentra entre el 10% y el 15% a nivel mundial. Las técnicas de reproducción asistida, como la inseminación intrauterina, es uno de los tratamientos de baja complejidad de primera línea más antiguos, menos invasivos, menos costosos para tratar la infertilidad y tiene como finalidad colocar dentro del útero de la paciente los espermatozoides que previamente fueron capacitados, seleccionados y concentrados. La literatura reporta tasas de embarazo del 10% hasta 20% por ciclo.

La mayor cantidad de estudios publicados sobre inseminación intrauterina se enfocan a la estimulación ovárica y al manejo espermático, mientras que las técnicas de inseminación no han generado gran campo de investigación, sin embargo, en técnicas de alta complejidad como la fertilización In vitro (FIV), en la transferencia embrionaria se ha implementado realizar injuria endometrial, la cual ha recibido gran atención en años recientes.

VULNERABILIDAD

El éxito de una inseminación intrauterina se encuentra directamente relacionado con las indicaciones terapéuticas, también pueden influir otras variables como: edad materna, tiempo de evolución, tipo de infertilidad, recuento de espermatozoides móviles, entre otros.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los resultados reproductivos en pacientes con inseminación intrauterina e injuria endometrial contra solo inseminación intrauterina?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.

Determinar el resultado reproductivo en pacientes con inseminación intrauterina e injuria endometrial contra solo inseminación intrauterina.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

Establecer la tasa de embarazo clínico por paciente para las que se realizaron injuria endometrial e inseminación intrauterina.

Determinar la tasa de embarazo clínico por paciente a las que se les realizó solo inseminación intrauterina.

Comparar las tasas obtenidas en la inseminación intrauterina con injuria endometrial contra solo inseminación intrauterina.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS NULA.

El resultado reproductivo obtenido con inseminación intrauterina e injuria endometrial serán iguales a las obtenidas sin injuria endometrial.

HIPÓTESIS ALTERNA.

El resultado reproductivo obtenido con inseminación intrauterina e injuria endometrial serán diferentes a las obtenidas con solo inseminación intrauterina.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DE ESTUDIO.

Observacional, retrospectivo y analítico.

LUGAR O SITIO DEL ESTUDIO.

Este estudio se realizó en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecología y Obstetricia 3 “Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Instituto Mexicano del Seguro Social, en la Ciudad de México en la consulta externa del servicio de Biología de la Reproducción en pacientes con infertilidad que contaron con indicación de inseminación intrauterina.

UNIVERSO DE TRABAJO.

Pacientes del servicio de Biología de la Reproducción Humana de la Unidad Médica de Alta especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 que se atendieron del 1º de Abril del 2015 al 30 de junio 2015.

POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Se incluyeron todas las pacientes a las que se les realizó su primera inseminación intrauterina del 1º de abril 2015 al 30 de junio 2015 en el servicio de Biología de la Reproducción Humana de la Unidad Médica de Alta especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No. 3.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

1. Pacientes menores de 40 años con diagnóstico de infertilidad con indicación de su primera inseminación intrauterina.
2. Paciente con al menos una trompa de Falopio permeable.
3. Paciente con factor masculino alterado en grado leve o moderado (oligozoospermia: disminución del número de espermatozoides coexistentes en el eyaculado (5-19.9 millones de espermatozoides por mililitro). Astenozoospermia: disminución de la movilidad de los espermatozoides presentes en el eyaculado (10%-39% de formas móviles, según criterios de la OMS). Teratozoospermia: anomalías estructurales de los espermatozoides presentes en el eyaculado (menor de 4% de formas normales según criterios de la OMS).
4. Paciente con infertilidad y factor cervical alterado.
5. Paciente con infertilidad y disfunción coital.
6. Paciente con infertilidad y factor ovárico corregido.
7. Paciente con infertilidad y factor de causa inexplicable.
8. Paciente con infertilidad y endometriosis leve o mínima.
9. Pacientes que se les hubiera realizado injuria endometrial.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

1. Pacientes menores de 18 años y mayores de 40 años.
2. Paciente con factor uterino no corregido.
3. Pacientes que hubieran recibido algún tratamiento de alta complejidad.
4. Paciente con factor masculino alterado de manera severa.
5. Paciente con alguna comorbilidad descontrolada.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

1. No contar con muestra espermática para realizar la inseminación intrauterina.
2. Expediente incompleto.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

1. Posterior a la aprobación del protocolo, el Dr. Felipe de Jesús Compeán Báez y el Dr. Víctor Saúl Vital Reyes, realizaron la revisión de expedientes de las pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión en el servicio de Biología de la Reproducción de la Unidad Médica De Alta Especialidad Hospital De Gineco Obstetricia Numero 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de Los Reyes Sánchez” Del Centro Médico Nacional La Raza, hospital de tercer nivel en el Instituto Mexicano del Seguro Social del 1º de Abril 2015 al 30 de Junio 2015.
2. Las pacientes se dividieron en dos grupos, a las que se realizó inseminación intrauterina e injuria endometrial y con solo inseminación intrauterina.
3. El Dr. Felipe de Jesús Compeán Báez realizó una hoja de recolección de datos (Anexo 2) de cada paciente a las que se les realizó inseminación intrauterina en el periodo mencionado.
4. Una vez que se completo la recolección de datos de las pacientes que entraron al estudio, el Dr. Felipe Compean Báez creo una base de datos en hoja de cálculo EXCEL, la cual fue revisada por el Dr. Víctor Saúl Vital Reyes.
5. El Dr. Felipe de Jesús Compeán Báez y el Dr. Víctor Saúl Vital Reyes transcribieron los datos obtenidos de la base realizada en EXCEL al programa SPSS Statistics versión 19 y se realizó el análisis estadístico.
6. Para concluir el Dr. Felipe de Jesús Compeán Báez y él Dr. Víctor Saúl Vital Reyes re-dactaron el informe final y manuscrito para publicación de resultados.

ASPECTOS ESTADÍSTICOS

PROCESAMIENTO DE DATOS.

Los datos serán interpretados mediante el programa SPSS Versión 19, (SPSS Inc., Chicago, IL). 1) Análisis bivariado: a) la prueba de chi cuadrada con corrección de continuidad de Yates para variables nominales y b) la prueba t de student no pareada o U de Mann-Whitney para variables continuas.

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Muestreo por conveniencia. Se incluyeron todas las pacientes a las que se les haya realizado su primer ciclo de inseminación intrauterina con o sin injuria endometrial en el período del 1º de abril 2015 al 30 de Junio 2015.

VARIABLES

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Fuente de información	Tipo de variable/ Escala de medición	Estadística
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual	Número de años, meses, días, cumplidos al momento de la medición	Real Academia Española. Diccionario de la lengua Española 23a.ed.Madrid;España,2014.	Cuantitativa Discreta Razón Años	t Student para distribución normal U de Mann Whitney para distribución no normal

IMC	Índice obtenido como el resultado de dividir el peso (kg) entre la talla(m ²)	Índice obtenido como el resultado de dividir el peso (kg) entre la talla(m ²)	Organización Mundial de la Salud,2016 .	Cualitativa/ Ordinal 1= Bajo peso (<18.49 kg/m ²) 2= normal (18.5-24.99 kg/m ²) 3 = sobrepeso (25-29.9 kg/m ²) 4=obesidad grado I (30-34.99 kg/m ²) 5 = obesidad grado II (35-39.9 kg/m ²) 6 = obesidad mórbida (>40 kg/m ²)	Frecuencias , porcentajes, chi cuadrado
-----	---	---	---	---	---

Duración de infertilidad	Enfermedad del sistema reproductivo definida como la incapacidad de lograr un embarazo clínico después de 12 meses o más de relaciones sexuales no protegidas en menores de 35 años o después de 6 meses en pacientes de más de 35 años.	Número de años, meses sin lograr un embarazo clínico después de 12 meses de relaciones sexuales no protegidas en menores de 35 años o después de 6 meses en pacientes de más de 35 años.	Glosario de terminología en Técnicas de Reproducción Asistida. Versión revisada y preparada por el International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology y la OMS. Red LARA 2010.	Cuantitativa Años	t Student para muestras independientes o U de Mann Whitney
--------------------------	--	--	---	----------------------	--

Tipo de infertilidad	Paciente que cumple criterio de infertilidad sin o con antecedente de embarazos previos Infertilidad Primaria: paciente infértil sin antecedente de embarazos previos. Infertilidad secundaria: paciente infértil con antecedente de embarazo previo.	Paciente infértil con o sin antecedente de embarazos previos. Infertilidad Primaria: paciente infértil sin antecedente de embarazos previos. Infertilidad secundaria: paciente infértil con antecedente de embarazo previo.	UptoDate Sep 2016.	Cualitativa 1 = primaria 2 = secundaria	C h i cuadrada
Número de inseminación efectuada	Procedimiento que consiste en el depósito de espermatozoides capacitados en el conducto genital femenino.	Cuantificar el número de procedimientos que consisten en el depósito de espermatozoides capacitados en el conducto genital femenino.	Rev Med Reprod 2009;1(4):1 35-8.	Cuantitativa 1=1 2=2 3=3	U de Mann Whitney

Indicación de inseminación intrauterina	Factores alterados en la pareja infértil que justifican realizar una inseminación intrauterina	Factores alterados en la pareja infértil que justifican realizar una inseminación intrauterina	Rev Med Reprod 2009;1(4):135-8.	Cualitativa Nominal 1 = oligozoospermia 2=astenozoospermia 3=teratozoospermia 4=oligoastenoatozoospermia 5 = factor cervical alterado 6=alteraciones de la ovulación corregidas 7=endometriosis leve 8=endometriosis mínima 9=disfunción coital 10=causa inexplicable	Frecuencias y porcentajes
---	--	--	---------------------------------	---	---------------------------

Esquema de inducción de la ovulación	tratamiento farmacológico de mujeres con anovulación u oligo-ovulación con la intención de inducir ciclos ovulatorios normales.	Tratamiento farmacológico de mujeres con anovulación u oligo-ovulación con la intención de inducir ciclos ovulatorios normales.	Glosario de terminología en Técnicas de Reproducción Asistida. Versión revisada y preparada por el International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology y la OMS. Red LARA 2010.	Cualitativa Nominal 1=letrozol 2=FSH 3=FSH + letrozol 4=FSH + LH	Frecuencias, porcentajes, Chi cuadrada/ Fisher
--------------------------------------	---	---	---	--	--

<p>Recuento de espermatozoides móviles (REM)</p>	<p>Es el número de espermatozoides móviles obtenidos posterior a la capacitación espermática</p>	<p>Es el número de espermatozoides móviles obtenidos posterior a la capacitación espermática (porcentaje de espermatozoides progresivos postcapacitación x número de espermatozoides por ml postcapacitación) dividido entre 100</p>	<p>Total motile sperm count: a better indicator for the severity of male factor infertility than the WHO sperm classification system. Hamilton JA et al Hum Reprod 2015;30(5): 1110-21.</p>	<p>Cuantitativa Discreta Razón Cuenta de espermatozoides por campo y totales</p>	<p>T de student o U de Mann Whitney</p>
<p>Número de folículos maduros</p>	<p>Cantidad de folículos observados al final de la estimulación ovárica. Maduros cuando el tamaño del folículo fue mayor o igual a 18 mm.</p>	<p>Cantidad de folículos observados al final de la estimulación ovárica. Maduros cuando el tamaño del folículo fue mayor o igual a 18 mm.</p>	<p>Ginecol Obstet Mex 2008;76(1): 18-31.</p>	<p>Cuantitativa Discreta Razón Número de folículos totales:</p>	<p>U de Mann Whitney</p>

Grosor endometrial	Longitud antero-posterior del endometrio medida a 1 cm del fondo de la cavidad endometrial con el útero en corte sagital expresada en milímetros	Longitud antero-posterior del endometrio medida a 1 cm del fondo de la cavidad endometrial con el útero en corte sagital expresada en milímetros	Ginecol Obstet Mex 2008;76(1): 18-31.	Cuantitativa Discreta Razón	U de Mann Whitney
Día de la inseminación	Día del ciclo menstrual en el que se realizó la inseminación intrauterina	Día del ciclo menstrual en el que se realizó la inseminación intrauterina	Ginecol Obstet Mex 2008;76(1): 18-31.	Cuantitativa Discreta Razón Número de día del ciclo	U de Mann Whitney

Embarazo clínico	Es aquel en donde se observa saco gestacional, embrión y frecuencia cardiaca fetal.	Es aquel en donde se observa saco gestacional, embrión y frecuencia cardiaca fetal por ultrasonido transvaginal a las 6 semanas de retraso menstrual.	Glosario de terminología en técnicas de reproducción asistida. Versión revisada y preparada por el International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology y la OMS. Red LARA 2010.	Cualitativa Dicotómica SI NO	Frecuencias, porcentajes, Análisis Chi cuadrada/ F de Fischer
------------------	---	---	---	--	---

ASPECTOS ÉTICOS

(a) De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, el riesgo de esta investigación es considerado como sin riesgo.

(b) Los procedimientos se apegan a las normas éticas, al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud y a la declaración de Helsinki y sus enmiendas.

(c) Se solicitó y autorizó por los Comités de Ética en Investigación y al de Investigación en Salud que se llevara a cabo sin consentimiento informado.

(d) En todo momento se preservará la confidencialidad de la información de las participantes, ni las bases de datos, ni las hojas de colección, contendrán información que pudiera ayudar a identificarlas; dicha información será conservada en registro aparte por el investigador principal bajo llave y de igual forma al difundir los resultados de ninguna manera se expondrá información que pueda ayudar a identificar a las participantes. Lo anterior aplica particularmente cuando se usen fotografías corporales, en cuyo caso se hará una carta ex profeso para tal fin.

(e) Aunque no se prevé algún beneficio para las pacientes, dado que se trató de un estudio sin riesgo y que su información de identificación se resguardará de manera estricta, el balance riesgo-beneficio es adecuado.

(f) La muestra estará conformada por TODOS los pacientes que cumplan los criterios de selección

(g) Forma de otorgar los beneficios a las participantes: No aplica.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Recursos humanos: Se cuenta con acceso a los registros clínicos de las pacientes que formaran parte del estudio en el servicio de consulta externa. Se cuenta con el personal médico.

Dr. Víctor Saúl Vital Reyes. (Investigador responsable) Jefe de Servicio de Biología de la Reproducción Humana en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco Obstetricia No.3 “Dr. Victor Manuel Espinosa de los Reyes Sanchez”. Miembro activo de la Asociación Mexicana de Medicina de la Reproducción (AMMR), con más de 25 años de experiencia clínica, 25 tesis dirigidas y 30 publicaciones en revistas indexadas. Investigador responsable a cargo del estudio, análisis de datos y resultados, así como en la redacción final.

Dr. Felipe de Jesús Campeán Báez (Investigador asociado adscrito al IMSS) del servicio de Biología de la Reproducción Humana en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco Obstetricia No.3 “Dr. Victor Manuel Espinosa de los Reyes Sanchez”. Participó en la elaboración del protocolo, recolección y procesamiento de datos.

Recursos físicos: Las instalaciones hospitalarias, en especial el área de consulta externa.

Materiales: Papelería de oficina, paquete de cómputo y estadística.

Financiamiento: Cubierta en su totalidad por los participantes en el diseño, elaboración y realización del protocolo de investigación. No requirió financiamiento externo.

RESULTADOS

En el presente estudio se hizo una revisión de pacientes con inseminación intrauterina e injuria endometrial y otro grupo a las que se les realizó inseminación intrauterina, en el periodo del 1º abril 2015 al 30 de Junio 2015 en el servicio de Biología de la Reproducción Humana de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco Obstetricia No.3 “Dr. Victor Manuel Espinosa de los Reyes Sanchez” encontrando lo siguiente:

Se seleccionaron un total de 30 pacientes con un muestreo por conveniencia, de las cuales se encontraron las siguientes características o variables de las participantes como se observa en la tabla 1:

La edad de las pacientes fue una media de 34 años, una edad mínima de 26 años y una edad máxima de 38 años. El índice de masa corporal se observó normal en 11 pacientes (36.7%), sobrepeso 17 pacientes (56.7%), obesidad grado I en 2 pacientes (6.7%). Con respecto al tipo de infertilidad se encontró lo siguiente, primaria en 16 pacientes (53.3%) y secundaria en 14 pacientes (46.7%).

Las indicaciones de inseminación fueron las siguientes, endometriosis con un total de 9 pacientes (30%), factor masculino alterado con 8 pacientes (26.7%), ciclos fallidos de inducción y coito en 7 pacientes (23.3%), anovulación en 3 pacientes (10%), factor cervical con 2 pacientes (6.7%) e inexplicable en 1 paciente (3.3%).

Los esquemas de inducción a la ovulación que se llevaron a cabo el más frecuente fue letrozol en 13 pacientes (43.3%), Hormona Folículo estimulante (FSHr) en 11 pacientes (36.7%) y la combinación de letrozol y FSHr en 11 pacientes (36.7%).

Al realizar la capacitación espermática se encontró un Recuento de Espermatozoides Móviles (REM) con una mediana de 8 millones, en un intervalo de 1.4 millones a 54 millones.

Al momento de indicar la gonadotropina coriónica humana, se encontró un diámetro del folículo mayor de 18 mm en 28 pacientes (93.3%) y un diámetro menor de 17.9 mm en 2 pacientes (6.7%).

Con respecto a la valoración del grosor endometrial al momento de programar la inseminación se encontró un grosor endometrial de 9 mm como mediana (IC 6-14mm).

El día del ciclo menstrual en el cual se realizó la inseminación intrauterina se encontró lo siguiente, un intervalo entre el día 10 y 20 del ciclo menstrual con una mediana en el día 14 del ciclo menstrual.

Tabla 1. Características generales de la población de estudio*.

Variab les	Mediana (P25, P75)	Valor referencia
n	30	
Edad, años	34 (26, 38)	
IMC, kg/m²	26 (21.8, 30)	
Bajo peso	0 (0)	<18.4 kg/m ²
Normal	11 (36.7)	18.5 – 24.9 kg/m ²
Sobrepeso	17 (56.7)	25 – 29.9 kg/m ²
Obesidad grado I	2 (6.6)	30 – 34.9 kg/m ²
Obesidad grado II	0 (0)	35 – 39.9 kg/m ²
Obesidad mórbida	0(0)	>40 kg/m ²
Tipo de infertilidad		
Primaria	16 (53.3)	
Secundaria	14 (46.7)	
Duración de infertilidad, años	5 (1, 16)	
No. de inseminaciones	30 (100)	
Indicación de inseminación		
Ciclos fallidos de coito	7 (23.3)	
Endometriosis	9 (30)	
Anovulación	3 (10)	
Factor cervical	2 (6.7)	
Inexplicable	1 (3.3)	
Factor masculino	8 (26.7)	
Esquema de estimulación		
Letrozol	13 (43.3)	
Letrozol + FSHr	6 (20.0)	
FSH	11 (36.7)	
REM (millones)	8 (1.4, 54)	
Folículos		

>18 mm	28 (93.3)
<17.9 mm	2 (6.7)
Grosor endometrial, mm	9 (6, 14)
Días inseminación	14 (10, 20)

En la tabla 2 se encuentra la comparación con respecto a las características demográficas en los dos grupos estudiados de inseminación intrauterina sola comparada con inseminación intrauterina e injuria endometrial encontrando una diferencia estadísticamente significativa en la edad del grupo de inseminación intrauterina e injuria de 32 años (26-38) y 35 años (29-38) solo inseminación con una $p= 0.041$.

En el índice de masa corporal no se encontró diferencias estadísticas encontrando un grupo homogéneo con respecto a esta variable.

En el grupo de inseminación intrauterina e injuria endometrial con respecto al tipo de infertilidad se encontró en infertilidad primaria 9 pacientes (60%) y 6 pacientes (40%) con infertilidad secundaria, en el grupo de solo inseminación intrauterina se encontraron con infertilidad primaria 7 pacientes (46.7%) y 8 pacientes (53.3%) con una $p= 0.464$.

Con respecto al esquema de estimulación ovárica se encontró en el grupo de inseminación intrauterina e injuria endometrial contra solo inseminación intrauterina se encontró lo siguiente: esquema de letrozol en 10 pacientes (66.7%) comparado con 3 pacientes (20%) respectivamente, con una $p= 0.016$ la cual mostró una diferencia significativa, lo que representa que este esquema se usó más en las que se les realizó inseminación e injuria endometrial; en la estimulación ovárica con FSHr fue de 2 pacientes (13.3%) contra 9 pacientes (60%) respectivamente, con una $p= 0.019$ encontrando una diferencia estadística entre ambos grupos lo que se traduce que se realizó más este esquema en la pacientes con solo inseminación intrauterina. Por último, el esquema combinado de letrozol y FSHr no mostró diferencia estadística.

Tabla 2. Características de la población de estudio estratificadas por inseminación intrauterina+ injuria vs inseminación intrauterina *.

Variables	inseminación in- trauterina+ injuria	inseminación in- trauterina	P **
n	15	15	
Edad, años	32 (26,38)	35 (29, 38)	0.041
IMC kg/m²	25.8 (21.8, 28.9)	26 (22.9, 30)	0.345
Bajo peso	0	0	
Normal	7 (46.7)	4 (26.7)	
Sobrepeso	8 (53.3)	9 (60)	
Obesidad grado I	0	2 (13.3)	0.237
Obesidad grado II	0	0	
Obesidad mórbida	0	0	
Tipo de infertilidad			
Primaria	9 (60)	7 (46.7)	0.464
Secundaria	6 (40)	8 (53.3)	
Duración de infertilidad, años	5 (2, 15)	5 (1, 16)	0.935
No. de inseminaciones	15 (100)	15 (100)	---
Indicación de inseminación			
Ciclos fallidos de coito	3 (20)	4 (26.7)	0.704
Endometriosis	6 (40)	3 (20.0)	
Anovulación	1 (6.7)	2 (13.3)	
Factor cervical	1 (6.7)	1 (6.7)	
Inexplicable	1 (6.7)	5 (33.3)	
Factor masculino	3 (20)	0	
Esquema de estimulación			
Letrozol	10 (66.7)	3 (20.0)	0.016
Letrozol + FSHr	3 (20)	3 (20.0)	---

FSH	2 (13.3)	9 (60)	0.019
REM (millones)	6.5 (1.4, 46)	22 (1.7, 54)	0.172
Folículos			
>18 mm	15(100)	13 (86.7)	
<17.9 mm	0 (0)	2 (13.3)	
Grosor endometrial	8 (6, 11)	9 (7, 14)	0.567
Días inseminación	13.5 (10, 18)	14 (10, 20)	0.233

En la tabla 3 se encuentran los resultados del objetivo principal del estudio, se puede observar la tasa de embarazo en las pacientes que se realizó inseminación intrauterina con injuria endometrial, con 3 pacientes (20%) contra 2 pacientes (13.3%) en las que se realizó solo inseminación intrauterina, con una $p= 0.623$ mostrando que no hay diferencia estadística significativa.

Tabla 3. Tasa de embarazo estratificado por inseminación intrauterina+ injuria vs inseminación intrauterina. *

Método	Embarazo	No embarazo	P Chi ²
Inseminación intrauterina + injuria	3 (20)	12 (80)	0.623
Inseminación intrauterina	2 (13.3)	13 (86.7)	

DISCUSIÓN

Lo datos que existen hasta ahora sobre la relación entre realizar la injuria endometrial y mejorar las tasas de embarazo en técnicas de baja complejidad como la inseminación intrauterina son limitados, sin embargo, esta claramente documentado que en ciclos de fertilización In vitro en pacientes que tienen fallo de implantación el realizarla en ciclo previo de iniciar el tratamiento se ha asociado a tener mejores resultados en tasa de implantación, embarazo clínico y nacidos vivos.

En algunos estudios se observó que en pacientes a las que se realizó histeroscopias por diferentes causas, antes de realizarse ciclos de fertilización In vitro y que se les tomó biopsia de endometrio, se observaba una tasa de embarazo más alta, de ahí surgió como hipótesis realizarla en pacientes que tuvieran falla de implantación, a pesar de saber que las causas de la falla de implantación pueden ser multifactorial.

La injuria endometrial es un procedimiento simple, mínimamente invasivo y de bajo costo que puede aumentar las tasas de embarazo. El mecanismo de cómo logra mejorar las tasas de embarazo, aun no se sabe con exactitud, aunque existen varias teorías para tratar de explicarlo. El realizar la injuria endometrial en el ciclo previo a realizar inseminación intrauterina, puede tener inconvenientes, como acudir a una cita antes de que comience su periodo menstrual y otro inconveniente es la respuesta inflamatoria sobre el endometrio la cual no sería una respuesta aguda.

Gibreel y colaboradores mostraron en su estudio realizado en parejas con infertilidad de causa inexplicable con injuria endometrial y coito programado, en el cual se encontró que la tasa de embarazo fue significativamente mayor en el grupo de la injuria endometrial en comparación con el grupo control [17/114 (14,9%) frente a 6/103 (5,8%) (OR: 2,83 IC del 95%: 1,07 a 7,49; $p= 0,03$].⁸ Este artículo fue el parteaguas para realizar la injuria endometrial en técnicas de reproducción asistida de baja complejidad.

El primer estudio donde se realizó la injuria endometrial en inseminación intrauterino fue el realizado por Abdelhamid y colaboradores, los resultados demostraron que realizar injuria endometrial en el ciclo de inseminación intrauterina, tenía una tasa de embarazo clínico de 38%, comparado con el grupo de inseminación intrauterina al que no se realizó injuria endometrial con una tasa de embarazo clínico del 18%. Siguiendo el estudio de Abdelhamid y colaboradores, este estudio se realizó injuria endometrial en el ciclo previo a la in-

seminación intrauterina, encontrando la dificultad de que la paciente tenía que acudir una cita más antes de iniciar su ciclo de inseminación intrauterina. ¹¹

Como resultados de esta investigación podemos destacar en los esquemas de estimulación comparando ambos grupos lo siguiente letrozol y solo FSHr presentaron una diferencia estadísticamente significativa de $p= 0.016$ y 0.019 respectivamente. El objetivo principal era demostrar si realizar inseminación intrauterina con injuria endometrial mostraba una mejor tasa de embarazo comparada con solo inseminación intrauterina, con una tasa de embarazo del 20% contra 13.3 % respectivamente con una $p= 0.623$, la cual no es estadísticamente significativa.

CONCLUSIONES

La injuria endometrial es un procedimiento que se ofrece a las parejas con infertilidad con el propósito de mejorar la receptibilidad endometrial para aumentar las tasas de embarazo en los tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad, ahora se está realizando también en baja complejidad obteniendo resultados satisfactorios en algunas series reportadas.

Parece que esta mejoría en los resultados se basa en dos hipótesis principales, la primera la injuria endometrial promueve decidualización mejorando así la receptibilidad del endometrio al embrión y la segunda hipótesis es que la lesión local causa una reacción inflamatoria que involucra citocinas, macrófagos que promueven la adhesión del embrión y la invasión al endometrio.

Una de las limitaciones de este estudio, es que se realizó en una población pequeña y que no se aleatorizaron las pacientes y la ventaja fue que la población es homogénea, ya que se cuenta con criterios de ingreso para poder realizar inseminación intrauterina en nuestro servicio. A pesar de todo ello no se encontró un aumento en la tasa de embarazo en este estudio en las pacientes a las que se les realizó injuria endometrial e inseminación comparada con las que se realizó solamente inseminación.

Aún no hay una técnica estandarizada descrita de cómo realizarla, ya que hay una gran variabilidad en los diferentes estudios en cuanto el tipo de cánula, el momento en el que se realiza, por lo tanto, los resultados aún son inconclusos por lo que se necesitan realizar ensayos clínicos aleatorizados para poder resolver el dilema acerca de la utilidad de este procedimiento.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

“Resultado reproductivo en pacientes con inseminación intrauterina e injuria endometrial contra solo inseminación intrauterina”

Actividad	NO- VIEM- BRE 2019	NO- VIEM- BRE 2019	DI- CIEM- BRE 2019	ENERO 2020	FE- BRERO 2019	MARZO 2019	ABRIL 2020
Investigación bibliográfica	*****						
Elaboración del proyecto		*****	*****	*****			
Presentación al comité local de investigación					*****		
Recolección de datos						*****	
Análisis de los resultados						*****	*****
Reporte de resultados							*****
Entrega de la tesis							*****
Redacción de artículo							*****

BIBLIOGRAFÍA

1. Real Academia Nacional de Medicina. Diccionario de términos médicos. 8ª Ed. Madrid: Panamericana; 2012.
2. El-Toukhy, T., Sunkara, S., Khalaf, Y. Local endometrial injury and IVF outcome a systematic review and meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online* 2012; 25: 345– 354.
3. Siristatidis, C., Vrachnis, N., Vogiatz, P. Potential pathophysiological mechanisms of the beneficial role of endometrial injury in vitro fertilization outcome. *Reproductive Sciences* 2014; 21: 955-965.
4. Gnainsky, Y., Granot, I. Local injury of the endometrium induces an inflammatory response that promotes successful implantation. *Fertility and Sterility* 2010; 94: 2030-2036.
5. Fatemi, H., Popovic-Todorovic, B. Implantation in assisted reproduction: a look at endometrial receptivity. *Reproductive BioMedicine Online* 2013; 27: 530-538.
6. Zhou, L., Li, R., Wang, R., Huang, H., Zhong, K. Local injury to the endometrium in controlled ovarian hyperstimulation cycles improves implantation rates. *Fertility and sterility* 2008; 89: 1166-1176.
7. Almong, B., Shalom-Paz, E., Dufort, T., Tolandi, T. Promoting implantation by local injury to the endometrium. *Fertility and Sterility*. 2010; 94: 2026-2029.
8. Gibreel, A., Badawy, A., El-Refai, W., El-Adawi, N. Endometrial scratching to improve pregnancy rate in couples with unexplained subfertility: A randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013; 39: 680-684.
9. Parsanezhad, M., Dadras, N., Maharlouei, N., Keramati, P., Amini, M. Pregnancy rate after endometrial injuri in couples with unexplained infertility: A randomized clinical trial. *Iran J Reprod Med* 2013; 11: 869-874.
10. Guven, S., Kart, C., Unsal, M. Endometrial injury may increase the clinical pregnancy rate in normoresponders undergoing long agonist protocol ICSI cycles with single embrryo transfer. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2014; 173: 58-62.
11. Abdelhamid, S. The success rate of pregnancy in IUI cycles following endometrial sampling. A randomized controlled study. *Arch Gynecol Obstet*. 2013; 288: 673-678.

ANEXOS

CONSENTIMIENTO INFORMADO.

“Resultado reproductivo en pacientes con inseminación intrauterina e injuria endometrial contra solo inseminación intrauterina”

Dado que se trata de un estudio retrospectivo con revisión de registros clínicos en el cual la confidencialidad de las participantes se resguardará de manera estricta y a que hacer acudir a las participantes a firmar consentimiento informado imposibilitaría la realización del proyecto, proponemos a los Comités de Ética en Investigación y al de Investigación en Salud permita que se lleve a cabo sin consentimiento informado

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“Resultado reproductivo en pacientes con inseminación intrauterina e injuria endometrial contra solo inseminación intrauterina”



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA #3
DR. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez
Centro Médico Nacional “La Raza”
Servicio “Biología de la Reproducción Humana”



EDAD: _____ DIAGNÓSTICO: _____ NUMERO DE CICLO:

INDUCCIÓN A LA OVULACIÓN: APOYO A LA OVULACIÓN: ESQUEMA Y DOSIS: _____ IMC: _____ FUR: _____

TECNICA: ESTIMULACIÓN OVÁRICA/ COITO PROGRAMADO: ESTIMULACIÓN OVÁRICA/ INSEMINACIÓN INTRAUTERINA:

HOJA DE VIGILANCIA DE SEGUIMIENTO FOLICULAR									
ULTRASONIDO	FECHA								
	DIA DEL CICLO								
	ENDOMETRIO								
	OVARIO DERECHO								
	VOLUMEN								
	FOLICULOS								
	OVARIO IZQUIERDO								
	VOLUMEN								
	FOLICULOS								
	MONITOREO	LETROZOL							
FSHr									
FSH/LHr									
HGC									
RESPUESTA	FALTA DE RESPUESTA								
	HIPERESTIMULACION								
	EMBARZO	SI	NO						
	REM								