



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado e Investigación

Instituto de ciencias de la reproducción
Vida Guadalajara

**“Hallazgos histeroscópicos en pacientes con falla repetida de implantación
en el periodo de 2019 a 2021 en instituto vida Guadalajara”**

T E S I S

Para obtener el título de especialista
EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

Presenta
Dr. Alejandro Douriet Rojo

Dr. Efraín Pérez Peña
Profesor Titular del Curso de Especialización en biología de la
reproducción humana

Dr. Efraín Pérez Peña
Director de Tesis

Dr. Ernesto Pérez Luna
Asesor Metodológico

Ciudad de México, 2022.



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.



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina

México, Cd. Mx. a 23 de Mayo de 2022

DRA. TERESITA CORONA VÁZQUEZ
Jefa de la División de Estudios de Posgrado
Presente

LIBERACIÓN DE TESIS

Por medio de la presente me permito certificar que la tesis del (la) Dr.(a.):

ALEJANDRO DOURIET ROJO que lleva como título:

"HALLAZGOS HISTEROSCÓPICOS EN PACIENTES CON FALLA REPETIDA DE IMPLANTACIÓN EN EL

PERIODO DE 2019 A 2021 EN INSTITUTO VIDA GUADALAJARA"

cumple con los requisitos establecidos para poder presentar el Examen Final de

Especialización en: BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA

De resultar aprobado(a), podrá efectuar el trámite para la obtención del

Grado de Especialista.

Atentamente:

Dr.(a) EFRAIN PEREZ PEÑA

Asesor de Tesis

Dr.(a) ERNESTO PEREZ LUNA

Jefe de Enseñanza



DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Quiero dedicar este trabajo a mi familia especialmente a mi madre Carmina R. por ser un modelo a seguir y un apoyo incondicional, una guía excepcional ante cualquier camino e impulsarme a estar donde estoy ahora. A mi hermana Sandra D. y su conyuge Manuel G. por apoyarme constantemente y estar siempre que los necesito, a mi padre Vicente C. quien ante toda circunstancia me apoya en cada paso que doy

Así mismo, quiero agradecer a mi novia Olga C., quien siempre esta ahí para darme palabras de aliento y por su amor incondicional, es y siempre será uno de mis principales motores para salir adelante.

He de agradecer a todos los doctores y profesores del Instituto Vida Guadalajara por permitirme el privilegio de ser su alumno y por toda la enseñanza que me dieron.

INFORMACION DE AUTORES

Dr. Alejandro Douriet Rojo

Residente de segundo año de Biología de la reproducción humana

Dr. Ernesto Pérez Luna

Profesor y jefe de enseñanza del curso de subespecialidad de Biología de la Reproducción de Instituto Vida Guadalajara

Dr. Efraín Pérez Peña

Profesor del curso de subespecialidad de Biología de la Reproducción de Instituto Vida Guadalajara

INDICE

<u>ABSTRACT</u>	6
<u>INTRODUCCION</u>	8
<u>OBJETIVOS</u>	9
<u>MATERIAL Y METODOS</u>	10
<u>DEFINICION DE VARIABLES</u>	11
<u>RESULTADOS</u>	14
<u>DISCUSION</u>	15
<u>CONCLUSION</u>	15
<u>BIBLIOGRAFIA</u>	16

“Hallazgos histeroscópicos en pacientes con falla repetida de implantación en el periodo de 2019 a 2021 en Instituto Vida Guadalajara”

Dr. Alejandro Douriet Rojo, Dr. Efraín Pérez Peña, Dr. Ernesto Pérez Luna, Dra. Kahiry Ledezma, Dra. Olga Camacho Cronel
Instituto Vida Guadalajara

Abstract

Objective:

The objective of this study is to document the most frequent findings in hysteroscopies performed in patients with a diagnosis of repeated implantation failure with normal ultrasonography at Instituto Vida Guadalajara.

Methods: This is a retrospective descriptive study. A total of 50 patients who underwent diagnostic hysteroscopy were documented after transferring a minimum of 4 embryos in at least 3 transfers with negative pregnancy tests in a period of 2 years from May 2019, to May 2021, we document general data, age, hysteroscopy result, and post-procedure transfer results, results are displayed as distribution and frequency tables

Results: 50 patients with a diagnosis of IRF were studied, with an age range of 28 to 43 years, the mean number of embryos transferred was 4 embryos in 2 or 3 frozen embryo transfers.

Endometrial polyps were observed as the most prevalent finding in 37.14% (13 patients), 25% uteri with septa of different dimensions, 20% (7) with data of chronic endometritis (micropolyps and edematous endometrium), submucosal myomas in 5.7% (2), uterine synechiae 2.80% (1) and 5.7% of normal uteri.

All hysteroscopies were diagnostic and with corresponding treatment, we performed endometrial scratching after treatment, after hysteroscopy in the next cycle we prepared the endometrium again and we had 20% of pregnancies after hysteroscopy (7 patients)

Conclusions: This study adds to the evidence that routine hysteroscopy after transferring 4 embryos in a minimum of 2 unsuccessful transfers is capable of detecting pathologies not diagnosed by ultrasound that with corresponding treatment can improve the pregnancy rate.

Abstract

Objetivo: El Objetivo de este estudio es documentar los hallazgos mas frecuentes en histeroscopias realizadas en pacientes con diagnóstico de falla repetida de implantación con ultrasonografía normal en instituto vida Guadalajara. Evaluar impacto de la histeroscopia sobre los resultados reproductivos en mujeres con falla repetida de implantaicon

Métodos: Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo. Se documentaron un total de 50 pacientes que se sometieron a histeroscopia diagnostica después de transferir un mínimo de 4 embriones en al menos 3 trasferencias con pruebas de embarazo negativas en un periodo de 2 año de mayo 2019, a mayo 2021 , documentamos datos generales, edad, resultado de histeroscopia y los resultados en trasferencias posteriores al procedimiento , los resultados se muestran como tablas de distribución y de frecuencia

Resultados: Se estudiaron 50 pacientes con diagnsotico de FRI, con un rango de edad de 28 a 43 años, la media de embriones trasferidos fue de 4 embriones en 2 o tres trasferencias de embriones congelados.

Se observo como hallazgo mas prevalente los polipos endometriales en un 37.14% (13 pacientes) , 25% uteros con septos de dimensicones diferentes, 20 % (7) con datos de endometritis crónica (micropolipos y endometrio edematoso) , miomas submucosos en 5.7 % (2), sinequias uterinas 2.80 % (1) y un 5.7 % de úteros normales.

Todas las histeroscopias fueron diagnosticas y con tratamiento correspondiente, realizamos scratching endometrial posterior a tratamiento , posterior a histeroscopia en siguiente ciclo preparamos nuevamente endometrio y tuvimos un 20 % de embarazos posterior a histeroscopia (7 pacientes)

Conclusiones: Este estudio se suma a la evidencia de que la histeroscopia de rutina posterior a trasferir 4 embriones en un mínimo de 2 trasferencias sin éxito es capaz de detectar patologías no diagnosticadas por ultrasonido que con tratamiento correspondiente pueden mejorar la tasa de embarazo

INTRODUCCION

La implantación es uno de los pasos mas críticos de la reproducción y uno de los grandes retos a los que se enfrentan las parejas infértiles y los médicos (1), este se define como el proceso por el cual el embrión se fija a la pared uterina penetrando en el epitelio y posteriormente en el sistema circulatorio para formar la placenta dividiéndose en 3 etapas ; aposición, adhesión e invasión.

En la aposición el epitelio apical de la superficie uterina expresa microprotusiones llamadas panipodos que se ponen en contacto con la superficie del sinciotrofoblasto, al ponerse en contacto se expresa proteínas que estimulan la célula decidual, se activa la receptividad uterina mediante la acción de citosinas, factores de crecimiento y factores de transcripción, factores de crecimiento endocannabinoides y receptores de proteína G, gonadotropina corionica,etc.(111) La adhesión describe el proceso por el cual el blastocito se anclara posteriormente a la lamina basal del endometrio y a la matriz extracelular del estroma, a todo esto le sigue la invasión con penetración al epitelio luminal . (2)

La implantación exitosa de un embrión depende de un endometrio receptivo sin anomalías anatómicas y de un embrión sano normal además de la coordinada comunicación molecular y celular entre ambos.

Clínicamente se considera implantación exitosa cuando tenemos una evidencia ecosonografica de un saco gestacional intrauterino contrario a esto consideramos falla en la implantación cuando hay una falta de evidencia ecosonografica de la gestación intrauterina sin embargo una prueba de embarazo positiva refleja el inicio de la implantación.(5)

En técnicas de reproducción asistida (TRA) la falla repetida de la implantación se refiere a la imposibilidad de lograr un embarazo clínico después de la transferencia de al menos cuatro embriones de buena calidad en un mínimo de tres ciclos frescos o congelados en una mujer menor de 40 años.

La falla de implantación puede ser consecuencia de factores embrionarios o uterinos. (4) los problemas en la madre suelen ser afecciones en anatomía uterina, endometrio no receptivo o afecciones medicas como trombofilias y respuesta inmunológica anormal, del mismo modo existen anomalías del embrión que pueden original el fracaso ya sea por factores espermáticos o del

ovocito o exposiciones ambientales, que pueden alterar la calidad embrionaria, esta frecuentemente se evalúa mediante su morfología y en pacientes candidatas mediante estudio genético preimplantación (PGT) con fines de transferir lo que tiene mayor potencial de implantación, tanto las alteraciones inmunológicas como trombofilias no se estudian de rutina a menos que haya datos específicos de ellas como antecedentes médicos personales o familiares de ese tipo.(3).

Las condiciones del útero también juegan un papel importante en el éxito de la fertilización invitro (FIV), la receptividad endometrial se considera un factor clave para el éxito , el ultrasonido transvaginal se lleva a cabo como un método de evaluación de rutina del endometrio en ciclos de FIV en la cual se investigan parámetros como grosor endometrial, patrón endometrial, volumen endometrial y flujo sanguíneo endometrial y subendometrial entre los cuales el grosor y el patrón endometrial son los mas aceptados (7), a pesar de los avances en la tecnología se ha demostrado que la ecografía no detecta ciertas patologías uterinas y endometriales que pueden ser perjudiciales para el éxito de la FIV como pólipos endometriales, miomas, adherencias uterinas y septos (8). Estas patologías uterinas se han demostrado entre 18% al 50 % de las mujeres con FRI.(9)

Para el diagnóstico de patología intrauterina hay diferentes técnicas no invasivas que ofrecen una precisión razonable ,la histerosalpingografía con una sensibilidad baja de 50 % y un valor predictivo positivo de 30 % para el diagnóstico de pólipos endometriales y miomas submucosos, ecografía vaginal con sensibilidad y especificidad de 81.8 % y 96.3 % , la histerosonografía con un valor predictivo positivo de 90 siendo la histeroscopia el método definitivo para el diagnóstico y tratamiento de patología intrauterina, y por lo general se reserva para paciente seleccionadas por ser un método mas costoso e invasivo (10) .

La histeroscopia cobra un papel importante en estas situaciones, es una de las herramientas de investigación mas utilizadas en mujeres con FRI, se considera el estándar de oro para diagnóstico y tratamiento de patología intrauterina que podría pasarse por alto en la ecografía transvaginal.

La incidencia de hallazgos histeroscópicos anormales en mujeres con FRI son variables, van de 14 % al 51 % (11).

OBJETIVO PRIMARIO:

Documentar los hallazgos de la histeroscopia en pacientes con falla repetida de implantación con ultrasonido transvaginal normal

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Conocer cual es la anomalía uterina mas frecuente en nuestras pacientes
- Evaluar la tasa de embarazo después de histeroscopia quirúrgica
- Evaluar el uso de histeroscopia en la evaluación de patología uterina en mujeres infértiles con falla repetida de implantación

MATERIAL Y METODOS

Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo. En el cual se recolectaron todos los expedientes en el periodo de mayo 2019 a mayo 2021 de pacientes con diagnostico de falla repetida de implantación, a quienes se les transfirió un máximo de 4 embriones en un mínimo de 3 transferencias sin éxito de embarazo y quien a su exploración con ultrasonografía no se encuentra patología uterina aparente se obtuvieron un total de 50 pacientes que se sometieron a histeroscopia diagnostica, todas las pacientes se prepararon previo a histeroscopia con medroxiprogesterona 10 mg vía oral durante 5 días y se uso misoprostol 200mcg 4 horas previo a la histeroscopia, durante el procedimiento se encontraron distintos hallazgos incluyendo , pólipos endometriales, sinequias uterina, miomas submucosos y úteros septados a las cuales se realizo tratamiento quirúrgico con tijera fría en el mismo procedimiento , hubo un grupo de pacientes en el cual no encontramos alteración y otro en el cual se documentan datos de endometritis como endometrio edematoso con micropolipos y coloración eritematosa se documentaron datos generales, edad, resultado de histeroscopia y los resultados en transferencias posteriores al procedimiento , los resultados se muestran como tablas de distribución y de frecuencia

Definición de variables

Se analizaron las siguientes variables: edad, índice de masa corporal (IMC), falla repetida de implantación, gonadotropina coriónica humana fracción beta (positiva o negativa), Hallazgos histeroscópicos (pólipos endometriales, miomas submucosos, sinequias uterinas, septos uterinos, endometritis), estudio genético preimplantación , Morfología embrionaria

En la población estudiada se asignaron las siguientes definiciones operativas:

- Falla repetida de implantación: Se definió infertilidad primaria como la incapacidad de lograr un embarazo por mas de un año, con la misma pareja sexual, sin el uso de métodos anticonceptivos.
- Pólipos endometriales son sobrecrecimientos hiperplásicos de la glándula endometrial y estroma alrededor de un núcleo vascular que forma una proyección sésil o pediculada desde la superficie del endometrio y a veces hay musculo liso. (12), los pólipos son comunes en personas con infertilidad con una prevalencia de hasta 32 % (13).
- Miomas submucosos: Los miomas que distorsionan la cavidad tipo 0, 1 , 2 , 3 según la clasificación de la FIGO (Federación internacional de Ginecología y Obstetricia) tienen un mayor impacto y el tratamiento quirúrgico puede ser eficaz para revertir ese deterioro. (14)
- Septo Uterino : es la anomalía mulleriana mas común, representa el 35 al 90 % de todas las malformaciones uterinas identificadas, el tabique consta de miometrio cubierto por endometrio y suele estar vascularizado , las pacientes con útero septado tienen mayo riesgo de aborto espontaneo y parto prematuro y la tasa de nacidos vivos oscila entre 50 y 72 % . Varios estudios observacionales muestran que la incisión histeroscópica del septo se asocia con mejores tasas de embarazo clínico en mujeres con infertilidad (15)
- Endometritis: Se refiere a la inflamación del endometrio , el revestimiento interno del otero. La endometritis se subdivide en dos categorioias, la endoemtritis aguda la cual es sintomática y se caracteriza por formación de microabscesos e invasión de neutrófilo en el epitelio superficial del endometrio , la luz de la glándula y la cavidad uterina. La endometritis crónica es bastante silenciosa y se reconoce como una infiltración inusual del plasmocitos en las áreas del estroma endometrial.

La prevalencia de endometritis crónica en mujeres premenopausicas varia del 8 al 72 % , y se encuentra un vinculo de infertilidad en un 28 % de los pacientes infértiles de etiología desconocida, 14 % con FRI.(16)

- *Sinequias uterinas: las sinequias o síndrome de Asherman consiste en una condicionadquirida caracterizada por el desarrollo de adherencias intrauterinas fibrosas que involucran hasta dos tercios de la cavidad uterina, los signos comunes están representados por alteraciones menstruales, además suelen presentar problemas de fertilidad como perdidas gestaciones recurrentes, placentación invasiva o fallas repetidas de implantación (17).*

Análisis estadístico

El conjunto de variables se realizará análisis descriptivo que incluye determinación de medias, DE y determinar los porcentajes de cada patología

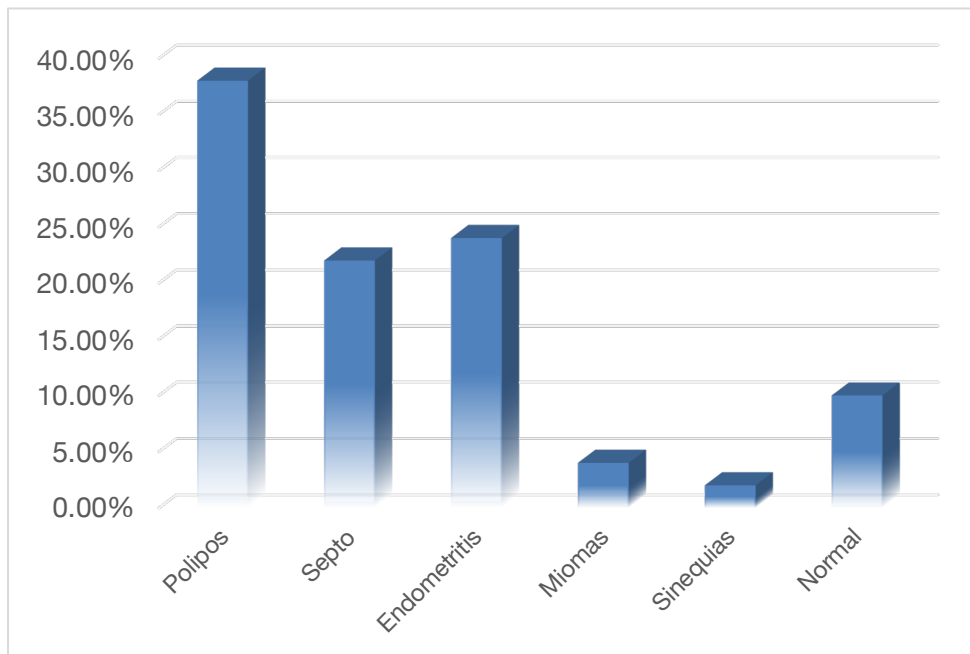
Tabla 1
Características demográficas de población en estudio

Variables	Promedios
Edad	34.56
IMC	28.294
Tiempo de infertilidad	3
No.embriones trasferidos previamente	4.023255814

Tabla 2
Resultados de variables estudiadas

Variables	Porcentajes
Prueba de embarazo posterior a histeroscopia	
positivas	24%
negativas	76%
Otros Factores de infertilidad	
FM	38%
FTP	14%
FO	24%
Endometriosis	6%
mas de 2 factores	16%

Grafica 1
Hallazgos histeroscópicos



Resultados:

Se estudiaron un total de 50 pacientes en un periodo de 2 años en instituto Vida Guadalajara de mayo 2019 a mayo 2021, se recolectaron expedientes de aquellas pacientes a quienes se les había transferido un mínimo de 4 embriones en 2 o mas transferencias de embriones congelados y quienes en su valoración inicial de ultrasonido no se hubiera detectado patología uterina. En la tabla 1 se muestra un resumen de los datos demográficos de las pacientes donde se observa una media de edad de 34.5 años , con un promedio de IMC(índice de masa corporal) de 28.2 %, 3 años de infertilidad en promedio y 4 embriones transferidos previamente a histeroscopia en la mayoría de las pacientes , los resultados obtenidos en las pacientes se plasman en la grafica 1 , en la cual se observa que los pólipos endometriales conforman el 38 % de las alteraciones, datos de endometritis como micro pólipos edematizados o características aframbuezadas en 24 %, septos uterinos 22% , 10 % de las histeroscopias resultaron normales, 4 % miomas submucosos, 2 % sinequias uterinas.

Todas las pacientes tuvieron una transferencia en el ciclo posterior a la histeroscopia , en la tabla 2 se muestran resultados importantes como porcentaje de embarazo en la transferencia posterior a histeroscopia quirúrgica la cual se reporta en 24 % (12 pacientes) , se evaluaron también otros factores de infertilidad en los cuales se reportan mas de 1 factor alterado en 16 % de las pacientes y con mayor frecuencia como factor independiente fue el factor masculino (FM) en 38% , factor tuboperitoneal (FTP) 14%, factor ovárico (FO) 24% y endometriosis en un 6%.

DISCUSION

Según estudios previos metanálisis como (TROPHY) se concluye que realizar histeroscopia previo a una transferencia en pacientes con ciclos de FIV fallidos previos no tiene un impacto positivo en tasa de nacido vivo, en nuestro estudio consideramos de real importancia ya que un porcentaje elevado de pacientes encontramos alguna alteración en histeroscopia y que solo un 10 % de las pacientes fue una histeroscopia sin hallazgos por lo que consideramos que en pacientes con diagnóstico de falla repetida de implantación una histeroscopia diagnóstica esta bien justificada aun cuando el ultrasonido transvaginal no detecte anomalías , y que el tratar esas patologías puede aumentar la tasa de pruebas positivas de embarazo, este estudio no apoya realizar histeroscopia de rutina a toda paciente previo a ciclo de FIV pero si apoya realizar histeroscopia diagnóstica a toda paciente con falla repetida de implantación.

CONCLUSIONES

Una histeroscopia pudo detectar patologías intrauterinas que fueron pasadas por alto por otras modalidades de investigación. Proponemos que los pacientes con antecedentes de FRI (falla repetida de la implantación) deben someterse a un examen histeroscópico antes de considerar cualquier ciclo adicional. Este estudio se suma a los múltiples estudios existentes en el cual se apoya el uso de histeroscopia de rutina después de 4 embriones transferidos en mínimo de 2 transferencias con fines de descartar patología uterina no detectada previamente. Los resultados de este estudio son insuficientes para confirmar si después de una histeroscopia la tasa de embarazo en un ciclo posterior aumenta sin embargo puede servir como base comparativa para otros estudios .

BIBLIOGRAFIA

1. Intrauterine insemination. Human Reproduction Update. 2009;15(3):265-277.
2. Hansen K, He A, Styer A. Predictors of pregnancy and live-birth in couples with unexplained infertility after ovarian stimulation–intrauterine insemination. 2019.
3. Juan Carlos Barros Delgadillo, Juan Carlos Rojas Ruiz, Factores pronóstico de embarazo en inseminación intrauterina Ginecol Obstet Mex 2006;74:611-25
4. Erdem M, Erdem A, Guler I, Atmaca S. Role of antral follicle count in controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination cycles in patients with unexplained subfertility. Fertility and Sterility. 2008;90(2):360-366.
5. Goldman R, Batsis M, Hacker M, Souter I, Petrozza J. Outcomes after intrauterine insemination are independent of provider type. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 2014.
6. Van Rumste M, Custers I, van der Veen F, van Wely M, Evers J, Mol B. The influence of the number of follicles on pregnancy rates in intrauterine insemination with ovarian stimulation: a meta-analysis. Human Reproduction Update. 2009;14(6):563-570.
7. Maher M, Abdelaziz A, Shehata Y. Effect of follicular diameter at the time of ovulation triggering on pregnancy outcomes during intrauterine insemination. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2017;139(2):174-179.
8. Shalom-Paz E, Marzal A, Wisner A, Hyman J, Tulandi T. Does optimal follicular size in IUI cycles vary between clomiphene citrate and gonadotrophins treatments?. Gynecological Endocrinology. 2013;30(2):107-110.
9. Esmailzadeh S, Faramarzi M. Endometrial thickness and pregnancy outcome after intrauterine insemination. Fertility and Sterility. 2009;88(2):432-437.
10. Amal Hanafy, M.D. And Ahmed Abdel Hak, M.D. Relation Between The Number And Size Of Follicles In Ovulation Induction And The Rate Of Pregnancy Med. J. Cairo Univ., Vol. 78, No. 1, December 451-454, 2010

11. Biswas J, C. B, Singh H, Dey M. Relation of endometrial thickness and pregnancy rates in intrauterine insemination following ovulation induction. 2019.
12. Ghesquiere S, Castelain E, Spiessens C, Meuleman C, D'Hooghe T. Relationship between follicle number and (multiple) live birth rate after controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010;197(6):589.e1-589.e5.
13. Evans-Hoeker E. Endometrial Receptivity and Intrauterine Adhesive Disease. 2019.
14. Wild R. Clinical utility of ovarian-stimulation intrauterine insemination. *Fertility and Sterility*. 2018;109(5):795-796.
15. Huang S, Wang R. Ovarian stimulation in infertile women treated with the use of intrauterine insemination: a cohort study from China. *Fertility and Sterility*. 2018;109(5):872-878.