



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E
INVESTIGACIÓN**

HOSPITAL ÁNGELES DEL PEDREGAL

Título:

**“IMPACTO DEL MICRO AMBIENTE SEMINAL EN EL
ENDOMETRIO ”**

TESIS DE POSGRADO

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE SUBESPECIALISTA
EN:**

BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

PRESENTA:

DR. ISRAEL CARDON LOZANO

**Profesor Titular del Curso:
DR. RADAMES RIVAS LOPEZ**

**Asesor de Tesis:
DR. JOSÉ MANUEL LOZANO SÁNCHEZ MSc.**

CIUDAD DE MÉXICO JUNIO 2023



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.

ÍNDICE

1. Portada	1
2. Índice	2
3. Marco teórico	4
3.1 Introducción.....	4
3.2 Epidemiología	5
4.3 Etiología y patogenia de la endometritis crónica.....	
4.4 Caracterización histopatológicamente.....	
4.5 Diagnóstico de la endometritis crónica.....	
4.6 Diagnóstico histopatológico.....	
4.7 Asociación entre Endometritis cronica e infertilidad.....	
4.8 Microbioma del aparato reproductor masculino y su impacto en el éxito de terapia de reproducción asistida.	
4.9 Histeroscopia.....	
5. Pregunta de investigación.....	18
6. Justificación.....	18
7. Objetivos.....	19
8. Hipótesis.....	19
9. Material y Métodos.....	20
a. Tamaño de la muestra.....	24
b. Definición de unidades de observación.....	24
d. Criterios de selección.....	25
• Criterios de inclusión.....	25

• Criterios de exclusión.....	25
• Criterios de eliminación.....	25
a. Tamaño de la muestra.....	26
10. Diseño del estudio.....	26
11. Análisis estadístico.....	27
a. Definición del plan de procesamiento y presentación de la información.....	27
12. Consideraciones éticas.....	28
13. Consentimiento informado.....	29
14. Cronograma de actividades.....	29
14. Resultados.....	30
16. Discusión.....	35
17. Conclusiones.....	36
18. Bibliografía.....	37

3. MARCO TEÓRICO

3.1 INTRODUCCIÓN

El endometrio humano es un tejido mucoso único que mensualmente repite el proceso cíclico de la menstruación, proliferación, secreción y decidualización, bajo la influencia de estímulos hormonales. Actualmente la teoría de que la cavidad endometrial es estéril y la secuenciación de próxima generación ha demostrado una variedad de microorganismos que afectan la función reproductiva femenina [1]. La simbiosis con numerosos microorganismos en varios sistemas está bien documentada y parece que la microbiota contribuye a una serie de funciones esenciales dentro del cuerpo humano. La infertilidad exige técnicas innovadoras de reproducción asistida y su eficacia está determinada por una serie de factores. Aunque los resultados de las técnicas de FIV mejoran con los años, aún existen casos de infertilidad sin causa aparente. Este hecho llevó a los científicos a revisar sus creencias sobre la forma en que funciona el sistema reproductivo femenino y el papel de la microbioma en el tracto genital femenino al estar alterado puede influenciar el estado reproductivo [1]. El microbioma alterado dentro del tracto genital femenino se ha relacionado con fallas en la concepción o pérdidas de embarazo así como la microbiota uterocervical y vaginal se considera un factor independiente y significativo que determina el éxito de las técnicas de reproducción asistida [2]. Las técnicas de secuenciación del ARN ribosomal a través de PCR proporcionaron a los científicos la herramienta necesaria para explorar el microbioma humano, superando los obstáculos del análisis basado en cultivos, que no puede revelar todos los microorganismos dentro del cuerpo humano [2]. Explorando el papel de la microbiota del tracto genital femenino para aclarar sus implicaciones en la fecundación in vitro. De igual manera la respuesta inmunológica mediada por cierto tipo de células, como las Células Natural Killer macrófagos, células T y neutrófilos, se encuentran implicados en el ciclo menstrual, la composición y densidad de estas subpoblaciones de leucocitos endometriales fluctúan periódicamente. Este cambio dependiente del ciclo en las subpoblaciones de leucocitos endometriales es probable que juegan un papel importante en el tejido remodelante esencial para la

concepción o la menstruación. Por el contrario, el linaje de linfocitos portadores de anticuerpos, incluidas las células B y Los plasmocitos rara vez se encuentran en el ser endometrio y al generar una disrupción en el estado basal [3]. **La endometritis crónica** (EC) es una enfermedad inflamatoria local condición reconocida como cambio edematoso de la mucosa superficial, densidad elevada de células del estroma, maduración disociada entre las células epiteliales y el estroma, fibroblastos e infiltración de plasmocitos en el endometrio áreas del estroma [4]. Mientras que la endometriosis crónica es una patología benigna con síntomas ginecológicos sutiles e indescritibles, su diagnóstico histopatológico preciso ha sido exigente y lento. En consecuencia, la endometriosis crónica es propensa a ser ignorada en la práctica ginecológica.

3.2 EPIDEMIOLOGÍA

La endometritis suele ser asintomática u oligosintomática con Manifestaciones indescritibles leves como sangrado uterino atípico, dolor pélvico y leucorrea. Además, la necesidad de la biopsia endometrial invasiva y laboriosos exámenes histopatológicos hace que sea difícil de encontrar CE. Por lo tanto, la prevalencia de EC ha sido reportado hasta ahora en una cohorte relativamente pequeña de pacientes complicadas con determinada patología ginecológica. Por ejemplo, un informe de una clínica de enfermedades de transmisión sexual describió la tasa de detección de EC en mujeres con sospecha de enfermedad pélvica inflamatoria como 72%. [4]. Por el contrario, el metanálisis de algunos estudios mal definidos estimó la prevalencia de EC en 8% en pacientes sometidas a biopsia endometrial. [4]. La explicación de esta discrepancia intraestudio es el uso de la tinción tisular convencional para la detección de PC del estroma endometrial. Para mejorar el diagnóstico precisión de CE, los investigadores recientes han sido empleando técnicas inmunohistoquímicas más fiables enfoque para la evaluación de las PC de la mucosa, [5]. En cualquier caso, los estudios más grandes son obviamente necesarios para evaluar con mayor precisión la prevalencia de EC.

Se han propuesto varios factores de riesgo con respecto a el inicio de la CE. entre ellos está el uso continuo de dispositivos anticonceptivos intrauterinos, que se caracteriza por una acumulación prolongada de PC incluso después su remoción de la cavidad uterina. [6]. Endometrial La metaplasia ósea es una condición patológica rara. con retención postgestacional a largo plazo de feto huesos u osteogénesis heterotópica ocasional de novo. [7]. En nuestro análisis retrospectivo, la multiparidad también es un factor de riesgo independiente para EC, mientras que la obesidad, el uso de anticonceptivos orales o la multigravidad no son factores de riesgo para EC, así como antecedentes de aborto, aborto espontáneo, parto prematuro y parto por cesárea.⁸ Endometritis aguda (reconocida como neutrófilo invasión y formación de microabscesos en el endometrio) posiblemente se convierta en EC, pero la causalidad entre estos dos tipos distintos de endometritis permanece indeterminado.

3.3 ETIOLOGÍA Y PATOGENIA DE LA ENDOMETRITIS CRÓNICA

La principal causa de CE es la infección microbiana en el cavidad uterina. Esto es apoyado teóricamente por la hecho de que las terapias con antibióticos son efectivas para eliminar PC del estroma endometrial en pacientes con CE. [9-13]. Estudios anteriores se concentraron en el papel potencial de *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae* como los principales microorganismos patógenos causantes de la EC. Sin embargo, un ensayo clínico aleatorizado demostró una baja tasa de detección de *C. trachomatis* (7%) y *N. gonorrhoeae* (8%) en mujeres con CE. [14]. Estos resultados fueron confirmados por otros investigadores que demostraron que los ácidos nucleicos específicos de *C. trachomatis* eran detectado sólo en el 2,7% de más de 400 endometrio muestras de biopsia con CE, mientras que los ácidos nucleicos específicos de *N. gonorrhoeae* no fueron detectables en ninguno de los ellos. [15,16]. Además, un estudio de intervención mostró que las terapias con antibióticos dirigidas a *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*, como la cefixima y la azitromicina, no lograron preservar la fertilidad de estas mujeres con CE. [17]. *C.*

trachomatis y *N. gonorrhoeae* son por lo tanto, los principales patógenos en CE. por el contrario, los microorganismos detectaron más frecuentemente en el endometrio con EC son bacterias comunes [especies de *Streptococcus* (27%), *Escherichia coli* (11 %), *Enterococcus faecalis* (14 %)] y especies de micoplasmas [*Mycoplasma genitalium* (15 %) y *Ureaplasma urealyticum* (11%)]. [18]. Es importante destacar que la flora bacteriana en el cultivo de tejido endometrial fue inconsistentes con las del cultivo de hisopado vaginal o endocervical en pacientes con EC. Estos hallazgos indican que el muestreo de tejido de los genitales inferiores tracto para los exámenes microbianos no puede estimar la perfiles bacterianos en la cavidad uterina dentro del mismos individuos. Por lo tanto, los exámenes bacterianos locales solos son insuficientes para el diagnóstico de EC La CE también es causada por *Mycobacterium tuberculosis*. CE con tuberculosis se identifica por histopatología por datos característicos de granuloma caseificante mal desarrollado e infiltrados de linfocitos circundantes, incluidas las PC. [19]

3.4 CARACTERIZACIÓN HISTOPATOLÓGICAMENTE

El microambiente inmunológico anormal puede afectar negativamente la función del endometrio. Las células B son un subgrupo de leucocitos raro en la capa basal del endometrio normal , que representa menos del 5% del número total de linfocitos en el endometrio. Sin embargo, la infiltración de células plasmáticas en el estroma endometrial y la capa funcional es una característica histopatológica específica de la CE. Encontrando que una gran cantidad de células B se agregan en el estroma endometrial y las glándulas de pacientes con CE[20]. Se desvela el posible mecanismo del reclutamiento anormal de células B en el endometrio: en el endometrio de CE, la molécula de adhesión selectina-E y la quimiocina CXCL13 en células endoteliales microvasculares uterinas , así como CXCL1 en células epiteliales endometriales fueron inducidos significativamente por lipopolisacárido. Estos estudios sugieren que la anomalía del microambiente local causada por una infección bacteriana puede desempeñar un papel en la extravasación selectiva de células B de sangre periférica al endometrio de pacientes con CE[21].

Muchos estudios han informado que el daño principal de la receptividad endometrial causado por la CE incluye el aumento de la proporción de células NK en el tejido endometrial y la decidualización anormal del estroma endometrial. En comparación con los pacientes sin CE, la proporción de células NK CD56 +CD16- en el endometrio de pacientes con CE durante la fase secretora disminuyó significativamente, mientras que las células NK CD56 +CD16+ aumentaron. Se supone que los cambios en los subtipos de células NK en pacientes con CE pueden afectar el equilibrio inmunológico de la interfaz materno-fetal y la implantación embrionaria^[22]. Por el contrario, algunos estudios demostraron que no existe una diferencia significativa en las células CD 56 + CD 16-NK en el endometrio entre pacientes con CE y pacientes sin CE. Por lo tanto, la relación entre las células NK en el endometrio y la enfermedad CE necesita más estudios.

Los estudios demostraron que el número de células T CD3+ en el endometrio de la CE era significativamente mayor que en el grupo sano lo que indicó que las células T en el endometrio desempeñan un papel importante en la enfermedad de CE^[23]. Además, se descubre que, en comparación con los pacientes sin CE, la cantidad de células Th1 en el endometrio de las pacientes con CE aumenta significativamente, mientras que la cantidad de células Th2 disminuye. La tendencia cambiante de las células CD4+ (Th1 y Th2) fue consistente con el aumento de las células CD138+. Además, las células CD4+ se reunieron alrededor de las células CD138+ y las células Th17. y las células Fox 3+ Treg no fueron significativamente diferentes de las de los pacientes sin CE. demostró que la proporción de macrófagos CD68 +, células dendríticas maduras CD83 +, células T CD8+ y células Treg Fox3+ en el endometrio de pacientes con CE aumentó significativamente. Sin embargo, el porcentaje de células NK CD56+, CD163 + Los macrófagos M2 y las células dendríticas inmaduras de CD1a en el endometrio no tuvieron diferencias significativas entre el grupo CE y los grupos sin CE. Los porcentajes de macrófagos CD68+, células dendríticas maduras CD83+, células T CD8+ y células Treg Foxp3+ en el endometrio de pacientes con CE disminuyeron significativamente después del

tratamiento con antibióticos. Por lo tanto, se supone que la mayor proporción de células T CD8+ conduce a un trastorno inmunológico en los pacientes con CE^[24]. El aumento de la proporción FOXP3 + Treg podría ser una reacción inmunoprotectora, que puede inhibir el aumento y la activación de las células T CD8 + causadas por una infección por patógenos . Sin embargo, los resultados de las células FOXP3 + Treg en este estudio son diferentes a los de Kitazawa et al. (2021) mencionado anteriormente. Por lo tanto, es necesario investigar más a fondo el papel exacto de las células FOXP3 + Treg en la CE. Aunque no existe un estudio detallado sobre el papel de los macrófagos en la CE, se informa que los macrófagos M1 (CD 80/86 +) son el principal tipo de macrófagos en el endometrio de pacientes con endometriosis y participan en la respuesta inflamatoria. Además, los estudios han encontrado que el número de otros tipos de células inmunitarias, incluidos monocitos , macrófagos (CD14+) y linfocitos de partículas grandes, también es mayor en el endometrio de pacientes con CE que en el grupo sano, lo que puede provocar efectos adversos en el embarazo. En resumen, el endometrio de la enfermedad CE no solo se caracteriza por la exudación de células plasmáticas, sino también por los cambios del microambiente inmunológico, causados por los cambios en los tipos de células y el número de subconjuntos de células inmunes. El cambio del microambiente inmunológico en pacientes con CE puede estar relacionado con la disminución de la receptividad endometrial y los repetidos fracasos del embarazo^[25].

3.5 DIAGNÓSTICO DE LA ENDOMETRITIS CRÓNICA

Síntomas

Según sea asintomático u oligosintomático naturaleza, la CE es a menudo desconocida tanto por los ginecólogos y pacientes Investigamos retrospectivamente la Síntomas ginecológicos en pacientes que fueron diagnosticadas incidentalmente con EC en exámenes histopatológicos después de una histerectomía por cáncer pélvico benigno. enfermedades. Refiriéndose a su entrevista preoperatoria sábanas, el síntoma más frecuente resultó ser sangrado uterino atípico, pero esta manifestación común no fue específica y sensible para EC. Los síntomas clínicos

de endometritis incluyendo dolor pélvico, leucorrea, dispareunia y trastornos menstruales fueron comparables entre las pacientes con EC y aquellos sin EC. Mientras tanto, alrededor de una cuarta parte de estos pacientes con EC fueron asintomático. Además, los valores de los marcadores de inflamación incluyendo sangre periférica leucocitosis, proteína C reactiva sérica positiva y El índice de fiebre no logró predecir la presencia de CE. Por lo tanto, la sintomatología no parece ayudar a los ginecólogos a diagnosticar la EC.

Diagnóstico histeroscópico

La micropoliposis endometrial es un hallazgo patológico ese múltiplo de pequeño tamaño (típicamente alrededor de 1-2 mm en diámetro) surgen protuberancias de la superficie endometrial. Se informa que la micropoliposis endometrial está estrechamente asociada con el edema del estroma endometrial, engrosamiento e hiperemia periglandular. [26]. Estas las lesiones de micropoliposis no son detectables por ultrasonido, histerosalpingografía o sonohisterografía, pero sólo por histeroscopia líquida. Usando convencional tinción de tejidos, un estudio retrospectivo estimó la prevalencia de micropoliposis endometrial del 11% en mujeres sometidas a histeroscopia. CE fue detectado en 92% de estas muestras de biopsia endometrial con micropoliposis. Mientras tanto, con inmunotinción para CD138, identificamos CE en el 60% de las mujeres infértiles con micropoliposis endometrial y repetidas fallo de implantación embrionaria tras FIV-TE.10 Estos resultados sugieren la asociación entre micropoliposis endometrial y EC. Histeroscopia por lo tanto tiene un potencial para ayudar al diagnóstico de CE en práctica ginecológica. Por el contrario, como se mencionó arriba, los exámenes bacterianos locales solos son poco probables ser una buena herramienta para el diagnóstico auxiliar de la CE.

3.6 DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

Los expertos llegaron al consenso de que la presencia de múltiples PC estromales endometriales es el más sólido hito en el diagnóstico de la EC. Endometrial Las PC estromales en CE tienen un cuerpo celular grande, alto relación núcleos/citoplasma, citoplasma basófilo y núcleos con reordenamiento de heterocromatina referidos

como patrón de 'rueda de radios' o 'esfera de reloj'. Sin embargo, por varias razones, no es fácil identificar las PC del estroma endometrial mediante la tinción convencional de tejidos, incluso para histopatólogos experimentados. Estas características morfológicas de las PC mucosas no siempre son evidente en los métodos de tinción clásicos. Además, Las PC del estroma endometrial exhiben una apariencia similar a los fibroblastos del estroma y los leucocitos mononucleares que residen en el endometrio humano. Además, algunas características histológicas comunes en el endometrio de la fase secretora como superficial cambio edematoso y aumento de la densidad celular del estroma interfieren con la identificación de PC estromales.

Para superar estos problemas, se ha introducido la inmunohistoquímica para un diagnóstico histopatológico más preciso y rápido de la EC. CD138 (también conocido como syndecan-1) es un tipo transmembrana proteoglicano de sulfato de heparán expresado en el Membrana plasmática de varios tipos de células somáticas.

A pesar de tal distribución ubicua, unas pocas líneas de Se sabe que los anticuerpos anti-CD138 interactúan específicamente con los antígenos CD138 expresados en las PC.⁵ se demostró que la inmunohistoquímica para CD138 es muy superior en la detección de estroma endometrial PC a la tinción de tejido convencional como metilo pironina verde, hematoxilina y/o eosina (sensibilidad, 100 versus 75 %; especificidad, 100 versus 65 %).^[27]. Estos resultados fueron confirmados por un estudio prospectivo que PC estromales se detectaron sólo en el 15% de Archivar muestras de legrado endometrial no maligno con tinción de tejido convencional solamente, mientras que Inmunohistoquímica para CD138 estromal identificado PC en el 42% de estas muestras. ^[28]. La superioridad de Inmunohistoquímica sobre tejido convencional tinción en la detección de PC del estroma endometrial fue respaldado por un informe reciente.

Calculamos el índice interobservador e intraobservador. variabilidad en la detección microscópica de endometrio PC estromales en muestras de CE entre las preparaciones

con tinción tisular convencional y método de detección inmunohistoquímica. [29]. Si bien no se tiene experiencia Los observadores no completaron la evaluación morfológica de las PC del estroma endometrial en las preparaciones con tinción de tejido convencional solamente, fueron capaz de identificar PC fácilmente en todas las preparaciones inmunoteñida para CD138. Independientemente de la experiencia, las tasas de concordancia inter e intraobservador fueron significativamente más altos en inmunohistoquímica (>96 y >93%, respectivamente) que en convencional tinción de tejido (> 68 y > 47%, respectivamente), lo que indica que la inmunohistoquímica para CD138 es una herramienta poderosa para detectar PC del estroma endometrial en CE.

3.7 ASOCIACIÓN ENTRE CE E INFERTILIDAD

Un creciente cuerpo de evidencia sugiere una estrecha relación entre la CE y la infertilidad. Utilizando inmunohistoquímica, estudios recientes señalan la alta tasa diagnóstica de CE en pacientes infértiles con etiología desconocida (28 %), fracaso repetido de la implantación del embrión después del tratamiento con FIV-TE (30 %), y abortos recurrentes inexplicables (12%). [30]. Además, el otro grupo de investigación sugiere la estrecha relación entre CE y endometriosis.³³ Las pacientes con fallo de implantación repetido y CE tienen una implantación significativamente menor tasa en el ciclo de FIV-TE después de la endometrio biopsia que aquellos con falla de implantación repetida pero no CE (15.0 versus 46.2%).⁹ Además, la tasa de nacidos vivos por embarazo en mujeres con abortos espontáneos recurrentes y CE no tratada es muy pobre (7%).^[31] Además, las mujeres en edad reproductiva con CE tienen un 60% más de riesgo de futura infertilidad en comparación con aquellos sin CE.

Una de las características histopatológicas observadas en pacientes infértiles con CE se retrasa la diferenciación de endometrio en la fase secretora media. El endometrio con CE a menudo muestra pseudoestratificación y núcleos mitóticos en la glándula y la superficie

células epiteliales. Encontramos que aproximadamente un tercio de las muestras endometriales con CE obtenidas de mujeres infértiles exhiben tal 'fuera de fase' morfología. [32] El endometrio con CE expresa alto nivel de receptor de estrógeno, receptor de progesterona y marcador nuclear asociado a la proliferación celular Ki-67 tanto en células epiteliales como en fibroblastos estromales[33]. Además, la expresión de genes antiapoptóticos como BCL2 y BAX está regulada al alza en el endometrio con CE.38 Estos hallazgos indican que el tejido endometrial en CE representa el fenotipo proliferativo incluso en la fase secretora. Por el contrario, la expresión del gen inflamatorio local asociado con la receptividad del embrión como IL11 y CCL4 está disminuido en el endometrio con CE en comparación con aquellos sin CE. [34]. Estos patrones de expresión génica inusuales pueden explicar la concomitancia de CE en mujeres infértiles que sufren por fallas repetidas en la implantación.

La secuenciación del ADN bacteriano reveló la presencia de microbiota endometrial mientras que los estudios de cultivo microbiológico convencional no lo hizo, abandonando la teoría de un útero estéril. Mantener una simbiosis saludable con la microbiota endometrial tiene sido propuesto como un factor crucial para una obstetricia sin complicaciones resultado [35]. El análisis de la microbiota uterina plantea amenazas importantes ya que el muestreo demanda mayor invasividad métodos que la muestra vaginal y el riesgo de contaminación aumenta [36]. No obstante, los datos hasta el momento demuestran una baja diversidad de microflora endometrial que contiene predominantemente Lactobacillus, Proteobacteria, Bacteroidetes, Actinobacteria y otras Firmicutes. Las mujeres que sufren de asintomáticas no tratadas infecciones dentro de la cavidad uterina tienen una mayor tasa de pérdida del embarazo y resultados adversos en el éxito de los TRA.

En casos de endometritis, la microbiota endometrial es trastornado y su diagnóstico se establece cuando la presencia de plasma células se confirma[37]. Aunque se informa que la endometritis afecta el resultado reproductivo, la evidencia actual no logra estimar el impacto exacto de la enfermedad en casos de falla reproductiva.

[39]. Una semana después del pico de LH, que indica un período óptimo para

implantación, evaluación del microbioma endometrial revelada diferente microflora endometrial en mujeres que sufren de crónica endometritis en comparación con mujeres sanas [40]. En este estudio, el presencia de Lactobacillus se correlacionó negativamente con la presencia de Anaerococcus, Finegoldia y Gardnerella, hecho que subraya la evidencia consistente de que Lactobacillus juega un papel papel protector contra la microflora patológica en mujeres que padecía endometritis crónica Gardnerella se observó predominantemente, mientras que Staphylococcus, Mycoplasma o Ureaplasma no mostraron una asociación estadísticamente significativa [41]. Para resumir arriba, se encontró que las mujeres con EC tenían un endometrio de alta diversidad microflora que involucra a más de 18 taxones bacterianos y se asoció con tasas más altas de fracaso de la concepción o complicaciones obstétricas durante el primer y tercer trimestre de gestación [42]. En casos de endometriosis, causa conocida de infertilidad, estudios han demostrado también, microflora endometrial alterada que en sanos poblaciones . En el muestras endometriales de pacientes endometriósicas. La administración de antibióticos mejoró el resultado reproductivo, lo que sugiere que las lesiones endometriósicas conducen a la infertilidad potencialmente aunque el cambio de microflora endometrial, creando un hostil entorno para la concepción y la implantación [43]. Estudios adicionales necesario llevar a cabo con el fin de dilucidar dicha teoría. En las mujeres que padecen fallos de implantación repetidos (RIF), un estudio que comparó muestras vaginales y la microflora del líquido endometrial, reveló una diversidad similar en el microbioma tanto en la vagina como en útero [44]. La presencia de Gardnerella y Burkholderia fue notado en casi el 25% de los pacientes con RIF en comparación con infértiles mujeres sin antecedentes de RIF. Hay un consenso de que mujeres con un perfil de microbiota endometrial inferior al 90 % abundancia de Lactobacillus, eran más propensos a experimentar efectos adversos resultados reproductivos, como el fracaso de la implantación . Los hallazgos actuales sugieren que las mujeres con antecedentes de RIF y endometritis crónica tienen tasas más altas de fallas de implantación que las mujeres con RIF sin endometritis crónica identificada y

los primeros se beneficiaron con la administración de antibióticos en comparación con este último [45].

3.8 Microbioma del aparato reproductor masculino y su impacto en el éxito de terapia de reproducción asistida.

Las relaciones sexuales también se han analizado en casos de parejas. Un estudio de grupo pequeño, evaluando muestras vaginales antes y después del coito, reveló la presencia de *Ureaplasma* spp. después de las relaciones sexuales con hombres que sufren de la prostatitis inflamatoria subclínica. El líquido seminal es propenso a cambiar el microambiente vaginal a uno más alcalino perfil, lo que favorece la proliferación de microorganismos nocivos, lo que representa una amenaza potencial para el éxito de la concepción y implantación [46]. Además, *U. parvum* es una evidencia consistente en parejas que sufren de infertilidad inexplicable, revelando la implicación de mecanismos entre la microbiota del macho y el componente femenino. Los estudios sobre fluidos seminales revelaron diversas poblaciones de microbiota anormal en hombres infértiles como *E. coli*, *Enterococcus faecalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Candida albicans* y *Trichomonas vaginalis* y están relacionados con enfermedades de transmisión sexual. infecciones [47]. Sin embargo, los hallazgos no son consistentes y cultivos en varones asintomáticos revelaron también la presencia de *Peptoniphilus*, *Anaerococcus*, *Finegoldia*, *Peptostreptococcus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *E. coli*, *Corynebacterium*, *Prevotella*, *Gardnerella*, *Lactobacillus* y *Enterococcus* [48]. Reportan secuenciación de próxima generación en fluidos seminales de hombres infértiles con menor calidad seminal en casos de detección positiva de *Anaerococcus*. Teniendo en cuenta los mecanismos implicados de interacción de la microflora reproductiva de la pareja durante la relación sexual, es necesario realizar más investigaciones para dilucidar el papel real que *Anaerococcus* spp. juega en

casos de infertilidad inexplicable, si es que la hay [48]. El papel protector de *Lactobacillus* también fue documentado en casos de líquidos seminales, lo que sugiere una posible función probiótica de *Lactobacillus* frente al efecto negativo que los microorganismos nocivos suponen para el semen. Sin embargo, la evidencia es no consistente y levanta sospechas sobre la validez de los resultados. Estudios adicionales pueden dilucidar un microbioma seminal óptimo que favorece un resultado reproductivo exitoso [49]

3.9 HISTEROSCOPIA

La histeroscopia es un procedimiento endoscópico que ha evolucionado con el paso del tiempo. En sus inicios en la década del 70 era clasificado en forma separada como diagnóstica y operatoria, ya que se realizaban en forma separada, tanto en tiempo como en instrumental y ambiente. Primero se hacía solo con fines diagnósticos y de acuerdo con los hallazgos se planificaba la actividad quirúrgica.

Hasta 1980 –por las características de los instrumentos– la Histeroscopia era un procedimiento que ameritaba el uso de dilatación hasta bújia 8-10, además del espéculo y pinzas para lograr el acceso al canal y la cavidad uterina, por eso era un procedimiento invasivo que ameritaba el uso de anestesia o sedación, por lo que era realizado en quirófano. Con el set diagnóstico de Hamou de 5,2 mm se logró llevar al consultorio la mayoría de las histeroscopias diagnósticas y, en algunos casos, según la experiencia del histeroscopista y la tolerancia del paciente, se realizaban procedimientos quirúrgicos (biopsia, pólipo pequeño, retirar un DIU u otro cuerpo extraño) [50].

A finales de 1997, Stefano Bettocchi^{2,3} introduce un nuevo diseño de histeroscopio, basado en una camisa diagnóstica-operatoria, con una significativa disminución de todos los diámetros del histeroscopio y la óptica. También le cambia su forma redonda a ovalada y su diámetro de 3,2 mm x 5,3 mm, con el fin de que permitiera –mediante maniobras de rotación–, la adaptación del instrumental a la anatomía del canal cervical (ovalada en sentido horizontal), para facilitar el paso del histeroscopio. Aunado a esto, surge la modificación en la técnica convencional y se elimina el espéculo, el tenáculo o pinza de Pozzi para abordar el útero y se

incluye la vaginoscopia, como parte de la técnica. Se describen nuevas maniobras y el perfeccionamiento de las mismas para acceder a la cavidad uterina. Se hace hincapié en que el abordaje se debe realizar siempre sin la camisa de flujo continuo y sin ningún instrumental montado en el canal operatorio. Así se ha enseñado y de esta forma se le conoce en Latinoamérica, con muy buenos resultados. De esta manera es más fácil su ejecución porque le ofrece al canal cervical una camisa de menor diámetro y cuando se realiza con el grasper introducido en el canal operatorio se dificulta la rotación de la camisa y disminuye el flujo del medio de distensión. La camisa ovalada operatoria de flujo simple, permite que se introduzca una serie de instrumentos de corte, divulsión y presión de pequeñas dimensiones (1,67 mm), diseñados para la realización de cortes de tejido, de modo que al mismo tiempo que se está intentando realizar el diagnóstico, es posible solucionar dificultades de acceso al canal o a la cavidad y además proceder a la excéresis de alguna lesión o bien la toma de una biopsia, extraer un cuerpo extraño, cortar una sinequia, colocar un micro inserto Essure, cortar un tabique o una sinequia, entre otros procedimientos. Esto es realizado en un mismo tiempo-exploratoria sin tener que retirarse para cambiar de camisa, así, la histeroscopia que inicialmente se realiza para alcanzar un diagnóstico, puede culminar como una histeroscopia operatoria. Con el surgimiento de nuevas técnicas, sumado a la invención de instrumental de menor diámetro, la histeroscopia deja de ser un procedimiento invasivo ya que con el uso de este instrumental de menor diámetro no es necesario dilatar el cuello uterino de la forma tradicional con dilatadores; por tanto, no requerirá espéculo, pinza de Pozzi, anestesia ni sedación. La ampliación del canal se realiza con el grasper o la tijera fina. Esto ha permitido la realización del procedimiento en el consultorio, alcanzando el diagnóstico en un alto porcentaje (98 %), cuando se tiene una sólida formación teórico-práctica con expertos docentes, trainer realísticos y práctica en pacientes durante un curso formal. Es así como la antigua clasificación de la histeroscopia en diagnóstica u operatoria es sustituida por los términos de histeroscopia ofical e histeroscopia de quirófano, ya que la histeroscopia que obligatoriamente era realizada en quirófano –ya desde hace 19 años– es posible su realización en consultorio y, a la vez, puede ser operatoria cuando se realizan los

procedimientos mencionados anteriormente y otros que serán desarrollados más adelante[51].

Bajo esta modalidad de trabajo se ha logrado la realización de diagnósticos y cirugías en consultorio, dejando solo aquellos casos de alta complejidad por su técnica o del instrumental, para ser resueltos en quirófano (ablación endometrial, miomas medianos y grandes, istmocele, malformación compleja, canulación tubárica, etc.) [52]

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe la asociación de los parámetros seminales en el endometrio?

5. JUSTIFICACIÓN

Se ha documentado que los parámetros seminales en valores anormales, producen una alteración en el microambiente endometrial, Para demostrar que una exposición a un plasma seminal infectado de forma crónica modifica el ambiente endometrial produciendo una CE. La evidencia científica actual revela la importancia del microbioma humano en la salud y la enfermedad. La presencia de microbiota dentro del tracto reproductivo masculino y femenino ha sido bien documentada y las teorías actuales implican que una posible alteración de sus concentraciones puede tener efectos adversos sobre la salud reproductiva y los resultados reproductivos[53]. El microbioma endometrial y vaginal alterado podría afectar potencialmente el resultado reproductivo en parejas infértiles sometidas a técnicas de reproducción asistida . El análisis de los fluidos seminales también podría facilitar un enfoque adecuado en casos de microflora reproductiva masculina anormal. El conocimiento esencial sobre este tema podría proporcionar a los expertos en fertilidad una mejor comprensión con respecto a la fertilidad inexplicable, aumentando las tasas de éxito de las técnicas de reproducción asistida (ART). En

esta revisión, resumimos el conocimiento actual sobre la microbiota del tracto reproductivo masculino y femenino y su impacto en las tasas de éxito de las ART en parejas infértiles^[54].

6. OBJETIVO

Documentar el impacto de los parametros seminales en la cavidad uterina por medio de histeroscopia

7. HIPÓTESIS

Existe la asociacion de los parametros seminales y los patologicos del endometrio

HIPOTESIS NULA :

No existe la asociacion de los parametros seminales y los patologicos del endometrio

8. MATERIAL Y MÉTODOS

El objetivo fundamental del diagnóstico de muestras de semen es poder evaluar los parámetros básicos descriptivos de una muestra obtenida por masturbación, tras 3-5 días de abstinencia sexual En la hoja de análisis de semen se registrarán los siguientes parámetros:

Apariencia o color Tiempo de licuefacción

Viscosidad (normal o aumentada)

PH

Volumen

Concentración espermática Movilidad (A,B,Cy D)

Características morfológicas de los espermatozoides (por criterios de Kruger)

Aglutinación

El estudio del seminograma se basa en los lineamientos establecidos por el manual de laboratorio para el estudio del semen y su interacción con el moco cervical editado por la Organización Mundial de la Salud (OMS). En su edición de 2001 se establecen los parámetros y los análisis más representativos y con más rendimiento a la hora de estudiar una determinada muestra de semen. Sin embargo, la OMS sacó en su Sexta edición (en 2021) unas modificaciones a los parámetros normales, considerando una baja globalizada de la calidad espermática en hombres de diferentes continentes y con fertilidad comprobada,

Una característica requerida por la muestra a analizar para tener un diagnóstico fiable es que debe ser obtenida por

masturbación y recolectada directamente en bote plástico estéril o condón libre de lubricante. Se debe esperar su completa licuefacción a temperatura ambiente. Si tras 20 minutos en estas condiciones la muestra no se ha licuado, se puede proceder a pasarla por pipeta serológica o incluso por una aguja de jeringa de 10 ml. Se medirá el volumen total del eyaculado y se tomará pH con tira reactiva. Posteriormente se colocará un volumen de 4 microlitros (aproximadamente) en la cámara Makler con el fin de evaluar, en el objetivo 20x del microscopio óptico, los

parámetros de concentración, movilidad y progresión (expresada como Progresivos rápidos-A-; Progresivos lentos-B-, No Progresivo-C-e Inmóviles-D-), así como para evaluar la presencia o ausencia de células inmaduras, leucocitos, eritrocitos, aglutinación espermática o debris celular.

Para evaluar la morfología espermática existen 2 técnicas para evaluarla

a) Con portaobjetos pretenidos: los cuales ya vienen previamente tratados para colocar únicamente 10 ul de muestra, colocar su cubreobjetos y realizar la observación en el microscopio para evaluar mínimo 100 espermatozoides para obtener el porcentaje de espermatozoides normales.

b) Tren de tinción: se necesita hacer un extendido colocando una gota de semen sobre el portaobjetos, la cual se barrerá Inmediatamente con ayuda de un cubreobjetos inclinado y se deja secar por 5 minutos. Se realizará la tinción utilizando: El kit "Diff Quick" siguiendo los siguientes pasos: 5 minutos en alcohol y 5 lavados en las dos siguientes sustancias de tinción (dejando escurrir el portaobjetos en cada cambio de sustancia). El kit hemocolorante rápido de "Hycel" empleando 3 minutos para fijar y 3 lavados en las sustancias de tinción. Al final se hace un lavado en agua y se deja escurrir y secar por 10 minutos. Una vez seco, el portaobjetos se observará con el objetivo 100x de inmersión para hacer el conteo de, por lo menos 200 espermatozoides para evaluar las características morfológicas y clasificar a los espermatozoides de acuerdo a su normalidad o anomalías en cabeza, cuello y cola. Analizados todos los parámetros descritos y anotados en la hoja de andrología, se procederá a calcular el parámetro definido como espermatozoides MPN (móviles progresivos normales): $\text{Volumen} \times \text{Concentración} \times \% \text{ Móviles Progresivos (A+B)} \times \text{Morfología de espermatozoides normales}$.

La muestra se desechará asegurándonos que se han evaluado todos los parámetros y que han quedado anotados en la Hoja de Seminograma de la clínica, a la que además se le ha asignado un número de seminograma consecutivo de

acuerdo al número de muestras previas evaluadas. Si llega a ocurrir que hay ausencia aparente de espermatozoides al analizar con la rutina de un seminograma común, se deben rotular tubos cónicos con las iniciales o nombre del paciente y se introduce la muestra en ellos para poder centrifugar por 10 minutos a 1500 rpm. Transcurrido este tiempo, se saca la muestra de la centrifuga y se toma una porción de 4 microlitros del pellet que se colocan en la cámara Makler para su observación en objetivo de 20x del microscopio óptico, verificando minuciosamente el campo visual buscando la presencia de espermatozoides. Si no se encuentra nada, se retirará el pellet sobrante del tubo cónico y se pondrá sobre una placa Petri de 100 mm para ser observado en el microscopio invertido. El resultado de todas las observaciones se anotará en el formato de Informe de Seminograma y, a su vez se transmitirá la información al médico tratante de manera personal.

METÓDO DE HISTEROSCOPIA

A todas las pacientes incluidas en este estudio se les realizó histeroscopia en el consultorio mediante la técnica de abordaje vaginoscópico. El abordaje vaginoscópico es una técnica atraumática y sin contacto (sin uso de espéculo o tenáculo) con altos niveles de aceptación entre las pacientes. Todas las histeroscopias se realizaron utilizando un histeroscopio Bettocchi rígido de 4 mm (Karl Storz) con visión oblicua hacia adelante de 30°. Todas las histeroscopias fueron supervisadas por el mismo histeroscopista altamente capacitado y experimentado, y un total de 6 (seis) histeroscopistas realizaron estos procedimientos y la concordancia interobservador fue perfecta alcanzando un valor kappa de 0,82 [54]. Especialmente, las pacientes en edad reproductiva se encontraban en fase proliferativa, ya que se ha demostrado que la cavidad endometrial se puede visualizar mejor durante este período [15]. Se obtuvieron biopsias endometriales, a través de pipeta, y enviadas al Departamento de Patología de la Institución. Las siguientes características histeroscópicas se consideraron sugestivas de la presencia de endometritis crónica (EC): edema

estromal, hiperemia difusa o focal, “aspecto fresa” (manchas hiperémicas interrumpidas por áreas focales blancas/pálidas), micropoliposis (pólipos endometriales <0,1 cm) y pólipos endometriales [16]. En este estudio, en la mayoría de los casos se han observado en combinación edema estromal, hiperemia difusa o focal y “aspecto fresa”. Además, el estado inflamatorio de la endometritis crónica se superpone con los signos de cada componente. Nuestra observación ha sido confirmada también por otros autores, según la literatura, quienes han presentado la importancia de estudiar estos elementos como una tríada y no por separado. Mencionamos las características endometriales de la CE, aunque por separado, para proporcionar más información y mejorar la comprensión de la imagen de la histeroscopia por parte de nuestros lectores. En este estudio, de acuerdo con estudios publicados previamente, se observaron edema estromal, hiperemia difusa o focal y “aspecto fresa” principalmente en combinación, por lo que no se aplicó ninguna categorización adicional. La coexistencia de los tres componentes individuales de esta tríada fue invariante en nuestro conjunto de datos, ya que el estado inflamatorio de la endometritis crónica presenta signos superpuestos de los componentes. La descripción de los componentes facilita una mejor comprensión de estos signos solos o en combinación para los lectores. El medio de distensión utilizado fue solución salina normal, ya que es más eficaz en lesiones sutiles emergentes, como micropólipos [55]. La presión intrauterina media alcanzada fue de 50-75 mm Hg. Las muestras de endometrio fueron examinadas por un patólogo que aplicó inmunohistoquímica según las pautas internacionales. La presencia del epítipo CD-138 se consideró un indicador válido de endometritis crónica (una o más células plasmáticas identificadas por cada 10 campos de alto poder-HPF) [51].

9. TAMAÑO DE MUESTRA

Se realizó una toma de muestra de 53 parejas infértiles que tomo 53 hombres y 53 mujeres, con un total de 106 pacientes, los cuales fueron obtenidos de expedientes de consultorio privado del modulo de reproducción asistida.

10. DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable	Categoría	Unidad de Medición
Edad	Continua	Años
Peso	Numérica	Kilogramos
Talla	Numérica	Metros
Espermatobioscopía		
Dias de abstinencia	Numérica	Números de dias
Licuefacción	Númerica	Número de minutos
Volumen	Númerica	Números de mililitros
PH	Númerica	Número de PH
Viscosidad	Numérica	Número de centrimetros
Aspecto	Numérica	Número de partos
Concentración	Numérica	Número de espermatozoides
Motilidad progresiva	Numérica	Número de moviles A-B
Vitalidad	Numérica	Número de ectópicos
Anormales	Númerica	Número de anormales
Leucocitos	Categórica	Positivo/ Negativo
Eritrocitos	Categórica	Positivo/ Negativo

Bacterias	Categórica	Positivo/ Negativo
Células epiteliales	Categórica	Positivo/ Negativo
Histeroscopia	Categoría	Positivo/ Negativo

Los datos demográficos y peri-operatorios fueron obtenidos del expediente clínico de las pacientes de la consulta privada de reproducción asistida.

11. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Parejas (hombre -mujer) con infertilidad diagnosticada.
- Varón con seminograma reportado en 2 ocasiones
- Mujer con útero
- Valoración histeroscópica de la mujer.
- Características fenotípicas acorde al género.
- Carta de autorización o consentimiento informado para el seminograma e histeroscopia. (anexar autorización de seminograma hap y consentimiento para cirugía hap)

11.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Tener más de una pareja sexual en el último año
- Endometritis ya diagnosticada

- Adenomiosis ya diagnosticada
- Mujer con malformaciones uterinas
- Antecedente de enfermedades crónicas
- Antecedente de enfermedades inmunológicas
- Antecedente de enfermedades de transmisión sexual

11.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Parejas homoparentales con infertilidad diagnosticada.
- Varón con seminograma único
- Mujer sin útero
- No acepta Valoración histeroscópica de la mujer.
- Cariotipo alterado
- No firma carta de autorización o consentimiento informado para el seminograma e histeroscopia. (anexar autorización de seminograma hap y consentimiento para cirugía hap)

12. DISEÑO DE ESTUDIO

El diseño de estudio realizado en este trabajo es Estudio comparativo observacional comparativo, basado en el análisis de expedientes de parejas con diagnóstico de infertilidad el cual fue sometido a estudio de espermatozoides directos de muestras seminales y control histeroscópico, para valorar sus resultados y realizar una correlación. Y

manejando un tratamiento para posteriormente ser sometidos a terapia de reproducción asistida.

13. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Definición del plan de procesamiento y presentación de la información

Se realiza estadística descriptiva, con correlación de los resultados con un modelo de regresión lineal, con un análisis multivariado, Se hace por hoja de calculo Excel con programa JMP 16 análisis estadístico las variables paramétricas se reportaron como media y desviación estándar; las no-paramétricas y ordinales como mediana. Las variables categóricas y nominales se describen como frecuencias absolutas y relativas se realizó pruebas para la búsqueda de asociación entre las variables del estudio, para variables cuantitativas utilizando pruebas de correlación lineal, y para las variables cuantitativas contra las variables cuantitativas se realizó prueba con P de spearman.y para la asociación entre variables cualitativas se realizó prueba de T de Kendal,

14. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El registro de expedientes clínicos se realizó únicamente con fines de investigación. En todo momento se respetó la autonomía y confidencialidad de las pacientes. Este estudio cumple las normas éticas recomendadas por la VII declaración de Helsinki de la asociación Médica Mundial (2002). Una vez obtenida la autorización por parte de los comités de ética e investigación de este Centro de reproducción asistida, se inició con la recolección de datos a través del sistema de archivo electrónico, On Base.

15. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	FECHA
Búsqueda de información	1 al 30 de Marzo-Abril
Diseño del proyecto de investigación	1 al 25 de Mayo
Evaluación por comités	25-30 de Mayo
Recolección de datos	1 de Abril al 30 de Julio del 2023
Análisis de resultados	1 al 15 de Agosto del 2023
Redacción de artículo para publicación	A partir del 1 de Septiembre del 2023

16. CONSENTIMIENTO INFORMADO

En la Ciudad de _____, a _____ de _____ de _____.

Yo como Paciente _____ y/o _____, en mi calidad de Representante Legal del Paciente, acepto voluntariamente y autorizo al Dr. _____ para que practique en la persona del denominado paciente, el procedimiento quirúrgico llamado: _____, y que consiste en: _____

_____ ya que se me ha informado que éste, es necesario para tratar mi padecimiento. Por lo que entiendo, acepto y autorizo el procedimiento.

Declaro bajo protesta de decir verdad, que he sido informado (a) y he entendido plenamente sobre los riesgos, los beneficios y las posibles complicaciones del procedimiento anteriormente autorizado. Así mismo autorizo que en caso de ser necesario se realicen los procedimientos de hemodilución aguda preoperatoria o recuperación sanguínea perioperatoria. Que fueron aclaradas todas mis dudas proporcionándome el tiempo suficiente para ello. Que se me explicó que existen otros procedimientos alternativos para tratar mi padecimiento y que me he decidido por el que estoy autorizando. Así también que se me ha explicado y he entendido el tipo y contenido del presente documento.

En este acto autorizo al personal de salud de Operadora de Hospitales Angeles S.A. de C.V. Hospital Angeles Pedregal para que realice las atenciones en caso de contingencias y urgencias derivadas del procedimiento que se me va a realizar.

Estoy enterado y acepto que requeriré vigilancia y control después del procedimiento, hasta mi total recuperación. Declaro que acudo voluntariamente a hospitalizarme y autorizo el presente documento.

Nombre y firma del paciente: _____

Nombre y firma del representante legal del paciente: _____

Nombre y firma de testigo: _____

Nombre y firma de testigo: _____

DECLARO BAJO PROTESTA DE DECIR VERDAD, QUE HE PROPORCIONADO TODA LA INFORMACIÓN SOBRE EL PROCEDIMIENTO A REALIZAR AL PACIENTE.

Nombre y firma del médico cirujano: _____

**Además de este documento se deberá llenar el Consentimiento Informado para Anestesia*

Nombre del paciente: _____	 Hospital Angeles OPERADORA	 Hospital Angeles HOSPITAL
Edad: _____ Sexo: _____ Fecha de nacimiento: _____		
Nº. habitación: _____ Nº. de cama: _____		
Nº. expediente: _____ Fecha: _____		
Médico tratante: _____		

Operadora de Hospitales Angeles S.A. de C.V. - Camino a Santa Teresita No. 1020 piso 14, Col. Miraflores de Paredes, Anáhuac La Magdalena Contreras, C.P. 06700, Ciudad de México
Hospital Angeles Pedregal - Camino a Santa Teresita No. 1020, Col. Miraflores de Paredes, Anáhuac La Magdalena Contreras, C.P. 06700, Ciudad de México
No. de Licencia Sanitaria - 07 AM 09 010 100

PAP-0382067 829 / 1 5883014

14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	FECHA
Búsqueda de información	1 al 30 de Marzo-Abril
Diseño del proyecto de investigación	1 al 25 de Mayo
Evaluación por comités	25-30 de Mayo
Recolección de datos	1 de Abril al 30 de Julio del 2023
Análisis de resultados	1 al 15 de Agosto del 2023

16. RESULTADOS

Se incluyó en el presente estudio un total de 53 parejas, mujer y hombre, con un total de 106 participantes, encontrando los siguientes resultados en las variables antropométricas:

Cuadro 1 Somatometría

Variable	Media	DE
Edad	36.56	3.63
Peso	67.07	10.55
Talla	1.63	0.07

n= 106. DE desviación estándar.

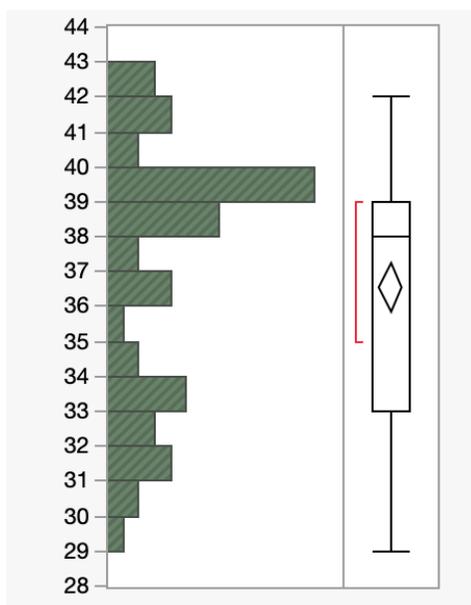


Gráfico 1 Edad

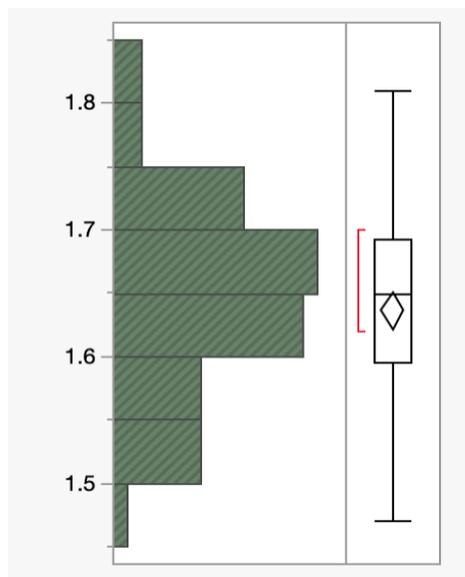


Gráfico 1 Talla

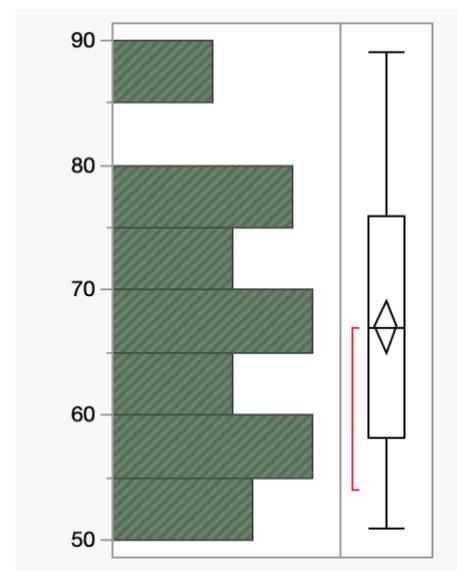


Gráfico 2 Peso

Se evaluó la calidad espermática de los pacientes, con enfoque en los diferentes factores de la espermátobioscopía, encontrando los siguiente:

Cuadro 2 Calidad Espermática

Variable	Media	DE
Volumen	2.40	0.98
Motilidad progresiva	38.92	37.14
	Frecuencia	%
Viscosidad adecuada	38	63.3
Aspecto adecuado	35	58.3

n=53 varones. DE desviación estándar. % porcentaje.

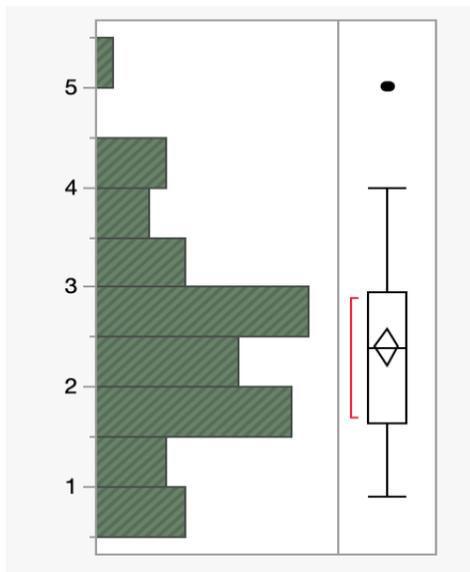


Gráfico 2 Volumen

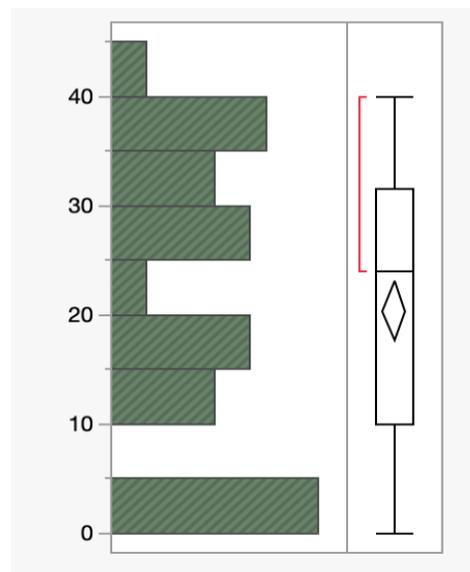


Gráfico 5 Motilidad



Gráfico 6 Espermogramas

En búsqueda de procesos infecciosos que pudieran alterar la capacidad reproductiva de las parejas, se evaluó la presencia de linfocitos observados en la espermatobioscopía y el resultado de espermocultivo:

Cuadro 3 Infección seminal

Variable	Frecuencia	%
Espermocultivo positivo	14	23.3
Linfocitos presentes en espermiograma	38	63.3

n=53 varones. DE desviación estándar. % porcentaje.

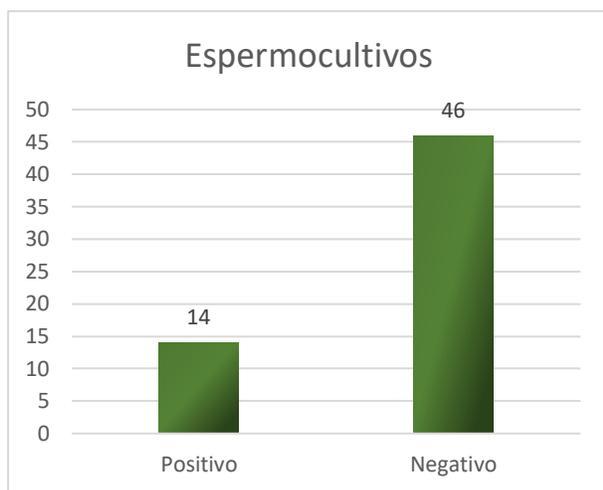


Gráfico 3 Porcentaje de resultado espermocultivo

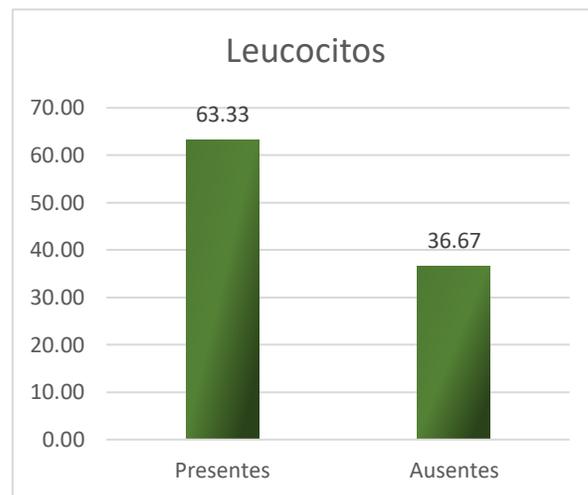


Gráfico 4 Porcentaje de leucocitos presentes en el espermiograma

Se describe la presencia de alteración de la cavidad uterina de estas pacientes con problemas de infertilidad, junto con la búsqueda de proceso infeccioso concomitante, que este afectando la capacidad reproductiva de estas pacientes:

pCuadro 4 Cavity endometrial

Variable	Frecuencia	%
Cavity negativa	15	25.00
Cultivo positivo	26	43.33

n=53 parejas. % porcentaje.

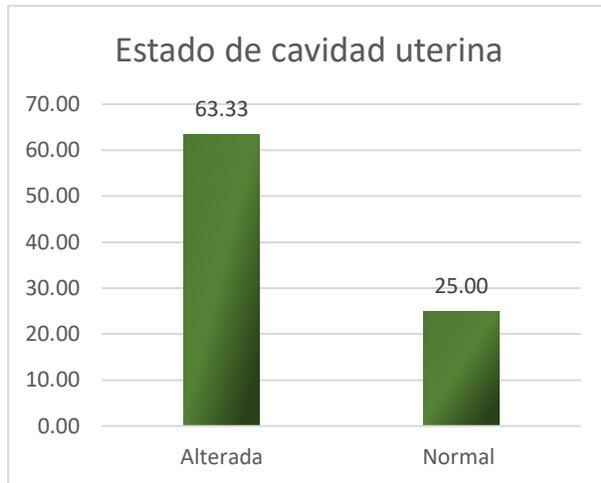


Gráfico 9 Porcentaje del estado de la Cavity uterina

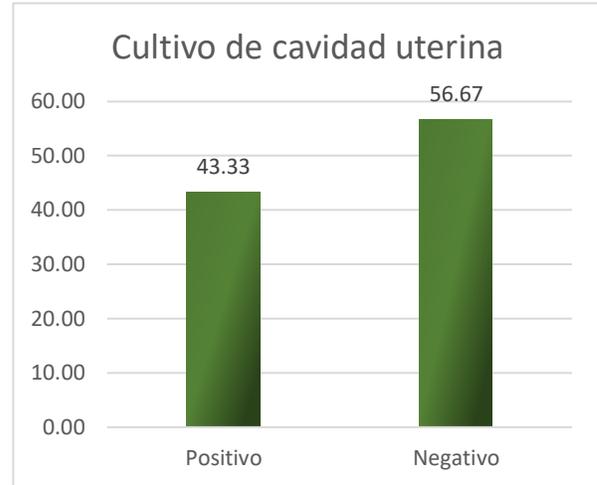


Gráfico 10 Porcentaje de cultivos de cavity uterina

ESTADÍSTICA INFERENCIAL

Se realizó pruebas para la búsqueda de asociación entre las variables del estudio, para las variables cuantitativas se utilizó la prueba de correlación lineal, encontrando los siguientes resultados:

Cuadro 5 Correlaciones

Variable	Por variable	Correlación	IC 95%		p
			Inferior	Superior	
Volumen	Edad	-0.31	-0.48	-0.14	0.000
Volumen	Talla	-0.24	-0.41	-0.05	0.011
Motilidad	Volumen	-0.49	-0.62	-0.33	0.000
Concentración	Edad	0.28	0.09	0.45	0.000
Concentración	Peso	0.21	0.01	0.38	0.033
Concentración	Volumen	-0.46	-0.60	-0.29	0.000
Concentración	Motilidad	0.87	0.82	0.91	0.000

n= 53 parejas. IC Intervalo de confianza.

Para el análisis de las variables cuantitativas contra las variables cuantitativas se realizó prueba de asociación con p de Spearman:

Cuadro 6 P de Spearman

Variable	Por variable	P de Spearman	p
Normal	Edad	0.26	0.005
Normal	Peso	0.23	0.013
Normal	Talla	0.27	0.002
Normal	Volumen	-0.50	0.000
Aspecto	Edad	-0.30	0.001
Aspecto	Peso	0.00	0.936
Aspecto	Talla	-0.13	0.157
Aspecto	Volumen	0.26	0.006
Aspecto	Motilidad	-0.73	0.000
Aspecto	Concentración	-0.67	0.000
Viscosidad	Edad	-0.26	0.006
Viscosidad	Peso	-0.13	0.169
Viscosidad	Talla	-0.14	0.144
Viscosidad	Volumen	0.24	0.010
Viscosidad	Motilidad	-0.64	0.000
Viscosidad	Concentración	-0.61	0.000
Cavidad	Edad	-0.26	0.010
Cavidad	Peso	0.13	0.169
Cavidad	Talla	-0.14	0.144
Cavidad	Volumen	0.24	0.010
Cavidad	Motilidad	0.64	0.000
Cavidad	Concentración	-0.61	0.000
Cultivo	Edad	0.18	0.06
Cultivo	Peso	0.16	0.09
Cultivo	Talla	0.23	0.017
Cultivo	Volumen	0.37	0.000
Cultivo	Motilidad	-0.58	0.000
Cultivo	Concentración	-0.57	0.000
Espermocultivo	Edad	0.05	0.574
Espermocultivo	Peso	-0.17	0.065
Espermocultivo	Talla	0.04	0.647
Espermocultivo	Volumen	0.12	0.187
Espermocultivo	Motilidad	-0.52	0.000
Espermocultivo	Concentración	-0.41	0.000
Linfocitos por campo	Edad	-0.24	0.010
Linfocitos por campo	Peso	-0.13	0.169
Linfocitos por campo	Talla	-0.14	0.144
Linfocitos por campo	Volumen	0.24	0.010
Linfocitos por campo	Motilidad	-0.64	0.000
Linfocitos por campo	Concentración	-0.61	0.000

n= 53 parejas

Para el análisis de asociación entre variables cualitativas, se realizó prueba de T de Kendal, encontrando las siguientes asociaciones:

Cuadro 7 T de Kendal

Variable	Por Variable	T de Kendal	p
Aspecto	Normal	-0.63	0.000
Viscosidad	Normal	-0.60	0.000
Viscosidad	Aspecto	0.87	0.000
Cavidad	Normal	-0.60	0.000
Cavidad	Aspecto	0.87	0.000
Cultivo	Normal	-0.50	0.000
Cultivo	Aspecto	0.54	0.000
Cultivo	Viscosidad	0.61	0.000
Cultivo	Cavidad	0.61	0.000
Espermocultivo	Normal	-0.48	0.000
Espermocultivo	Aspecto	0.42	0.000
Espermocultivo	Viscosidad	0.37	0.000
Espermocultivo	Cavidad	0.37	0.000
Espermocultivo	Cultivo	0.61	0.000
Linfocitos por campo	Normal	-0.60	0.000
Linfocitos por campo	Aspecto	0.87	0.000
Linfocitos por campo	Cavidad	1.00	0.000
Linfocitos por campo	Cultivo	0.61	0.000
Linfocitos por campo	Espermocultivo	0.37	0.000

n= 53 parejas

1. DISCUSIÓN

Se propone que el líquido seminal cambie el microambiente vaginal a un perfil más alcalino, lo que favorece la proliferación de microorganismos dañinos, lo que representa una amenaza potencial para el éxito de la concepción y la implantación [62]. en parejas que sufren de infertilidad inexplicable, revelando los mecanismos implicados entre la microbiota del componente masculino y femenino

Los estudios sobre fluidos seminales revelaron diversas poblaciones de microbiota anormal en hombres infértiles como *E. coli*, *Enterococcus faecalis* , *Ureaplasma urealyticum* , *Neisseria gonorrhoeae* , *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* , *Candida albicans* y *Trichomonas vaginalis* y están relacionados con infecciones de

transmisión sexual Sin embargo, los hallazgos no son consistentes y los cultivos en machos asintomáticos revelaron también la presencia de Peptoniphilus , Anaerococcus , Finegoldia , Peptostreptococcus , Staphylococcus, Streptococcus, E. coli, Corynebacterium , Prevotella , Gardnerella, Lactobacillus y Enterococcus [63]. La microflora seminal alberga una menor concentración de microflora pero con un mayor grado de diversidad en comparación con las femeninas. También se han sugerido cambios temporales en el pH y la composición bacteriana dentro de la microflora vaginal en presencia de semen.

Se ha propuesto un modelo fisiopatológico para la endometritis crónica en el que una infección microbiana de la cavidad endometrial podría inducir una expresión aberrante de quimiocinas y moléculas de adhesión (CD62E, CXCL1 y CXCL13) en células endoteliales epiteliales, estromales y vasculares del endometrio ; esto conduciría entonces a la migración de un gran número de células B al epitelio endometrial y a la luz glandular, y a la extravasación de células B al estroma Lo primero provocaría un retraso en la receptividad endometrial, y las segundas se diferenciarían en células plasmáticas, disminuyendo la expresión de genes asociados con la receptividad endometrial [64].

En el estudio se evaluó la calidad espermática de los pacientes, con enfoque en los diferentes factores de la espermato-bioscopía, volumen, motilidad progresiva y aspecto donde se relacionó con las características histeroscópicas endometriales, obteniendo por medio de pruebas de asociación con resultados significativos, de esta manera se puede hacer mención que no solo por medio de agentes patógenos pueden ser determinantes para mostrar una asociación a endometritis crónica si no también viscosidad, volumen y motilidad progresiva, que pueden tener efectos sobre la microbiota normal endometrial y de esta manera producir un efecto crónico a nivel de cavidad uterina, proponiendo no solo tener en cuenta los cultivos como un punto determinante ya que en el estudio no todas las muestras presentaron cultivos positivos pero si presentando alteraciones en los parámetros mencionados.

18. CONCLUSIÓN

El estado de Infertilidad es un problema de salud pública que se encuentra en aumento, con una relación de la pareja infertil se demuestra que el endometrio es un factor importante y el equilibrio del microbioma endometrial es crucial para generar medios adecuados para el estado reproductivo y se puede tener factores que alteran esta homeostasis como microorganismos así como la calidad espermática que genera factores proinflamatorios sobre el endometrio alterando el estado de receptibilidad endometrial asociado a pacientes con infertilidad sin embargo no solo este factor en el líquido seminal si no también se observa que las características de líquido seminal tiene factores relacionados para modificar el microbioma endometrial, de esta manera se propone que el enfoque de valoración del factor masculino se contemple estos parámetros alterados y de tal manera al encontrar alteraciones se sugiera realizar una histeroscopia diagnóstica para descartar endometritis crónica, aun cuando los cultivos seminales se muestren sin crecimiento.

Debido al estudio precoz de la pareja infertil podemos proponer estos criterios a contemplar para mejorar el pronóstico reproductivo así como un manejo precoz y adecuado.

19. BIBLIOGRAFÍA

1. Kitaya, K., Matsubayashi, H., Yamaguchi, K., Nishiyama, R., Takaya, Y., Ishikawa, T., ... & Yamada, H. (2016). Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications. *American Journal of Reproductive Immunology*, 75(1), 13-22.
2. García-Velasco, J. A., Menabrito, M., & Catalán, I. B. (2017). What fertility specialists should know about the vaginal microbiome: a review. *Reproductive biomedicine online*, 35(1), 103-112.
3. Perez-Muñoz, M. E., Arrieta, M. C., Ramer-Tait, A. E., & Walter, J. (2017). A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *microbiome*, 5(1), 1-19
4. Peric, A., Weiss, J., Vulliamoz, N., Baud, D., & Stojanov, M. (2019). Bacterial colonization of the female upper genital tract. *International journal of molecular sciences*, 20(14), 3405.
- 5.
7. Simon, C. (2018). Introduction: Do microbes in the female reproductive function matter?. *Fertility and sterility*, 110(3), 325-326.
8. Moreno, I., & Simon, C. (2018). Relevance of assessing the uterine microbiota in infertility. *Fertility and Sterility*, 110(3), 337-343.
9. Kitaya K, Yamaguchi T, Yasuo T, Okubo T, Honjo H: Post-ovulatory rise of endometrial CD16(-) natural killer cells: in situ proliferation of residual cells or selective recruitment from circulating peripheral blood? *J Reprod Immunol* 2007; 76:45–53.

10. Michels TC: Chronic endometritis. *Am Fam Physician* 1995; 52:217– 222.

11. Kitaya K, Yamaguchi T, Yasuo T, Okubo T, Honjo H: Post-ovulatory rise of endometrial CD16(-) natural killer cells: in situ proliferation of residual cells or selective recruitment from circulating peripheral blood? *J Reprod Immunol* 2007; 76:45–53.

12. Michels TC: Chronic endometritis. *Am Fam Physician* 1995; 52:217– 222.

13. Akopians AL, Pisarska MD, Wang ET: The role of inflammatory pathways in implantation failure: chronic endometritis and hydrosalpinges. *Semin Reprod Med* 2015; 33:298–304.

14. Paavonen J, Aine R, Teisala K, Heinonen PK, Punnonen R, Lehtinen M, Miettinen A, Gronroos P: Chlamydial endometritis. *€ J Clin Pathol* 1985; 38:726–732.

15. Bayer-Garner IB, Korourian S: Plasma cells in chronic endometritis are easily identified when stained with syndecan-1. *Mod Pathol* 2001; 14:877–879.

16. Moyer DL, Mishell DR Jr, Bell J: Reactions of human endometrium to the intrauterine device. I. Correlation of the endometrial histology with the bacterial environment of the uterus following short-term insertion of the IUD. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 106:799– 809.

17. Degani S, Gonen R, de Vries K, Sharf M: Endometrial ossification associated with repeated abortions. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983; 62:281–282.

18. Kitaya K, Yasuo T: Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol* 2011; 66:410–415.
19. 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; 93:437–441.
20. Kitaya K, Tada Y, Taguchi S, Funabiki M, Hayashi T, Nakamura Y: Local mononuclear cell infiltrates in infertile patients with endometrial macropolyps versus micropolyps. *Hum Reprod* 2012; 27:3474–3480.
21. McQueen DB, Bernardi LA, Stephenson MD: Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertil Steril* 2014; 101:1026–1030.
22. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Lepera A, Alfonso R, Indraccolo U, Marrocchella S, Greco P, Resta L: Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod* 2015; 30:323– 330.
23. McQueen DB, Perfetto CO, Hazard FK, Lathi RB: Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2015; 104:927–931.
24. Haggerty CL, Hillier SL, Bass DC, Ness RB: PID Evaluation and Clinical Health study investigators: bacterial vaginosis and anaerobic bacteria are associated with endometritis. *Clin Infect Dis* 2004; 39:990–995.

25. Polisseni F, Bambirra EA, Camargos AF: Detection of chronic endometritis by diagnostic hysteroscopy in asymptomatic infertile patients. *Gynecol Obstet Invest* 2003; 55:205–210.
26. Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R, Colafiglio G, Saliani N, Resta L, Rizzi D, De Vito D: Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *Fertil Steril* 2008; 89:677–684.
27. Wiesenfeld HC, Hillier SL, Meyn LA, Amortegui AJ, Sweet RL: Subclinical pelvic inflammatory disease and infertility. *Obstet Gynecol* 2012; 120:37–43.
28. Kumar P, Shah NP, Singhal A, Chauhan DS, Katoch VM, Mittal S, Kumar S, Singh MK, Gupta SD, Prasad HK: Association of tuberculous endometritis with infertility and other gynecological complaints of women in India. *J Clin Microbiol* 2008; 46:4068–4070.
29. Johnstone FD, Williams AR, Bird GA, Bjornsson S: Immunohistochemical characterization of endometrial lymphoid cell populations in women infected with human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol* 1994; 83:586–593.
- 20 Pitsos M, Skurnick J, Heller D: Association of pathologic diagnoses with clinical findings in chronic endometritis. *J Reprod Med* 2009; 54:373–377.
30. Frank TS, Himebaugh KS, Wilson MD: Granulomatous endometritis associated with histologically occult cytomegalovirus in a healthy patient. *Am J Surg Pathol* 1992; 16:716–720.
31. Kasius JC, Fatemi HM, Bourgain C, Sie-Go DM, Eijkemans RJ, Fauser BC, Devroey P, Broekmans FJ: The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *Fertil Steril* 2011; 96:1451–1456.
32. Kitaya K: Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 2011; 95:1156–1158.

33. Takebayashi A, Kimura F, Kishi Y, Ishida M, Takahashi A, Yamanaka A, Takahashi K, Suginami H, Murakami T: The association between endometriosis and chronic endometritis. PLoS ONE 2014; 9:e88354.
34. Ness RB, Soper DE, Holley RL, Peipert J, Randall H, Sweet RL, Sondheimer SJ, Hendrix SL, Amortegui A, Trucco G, Songer T, Lave JR, Hillier SL, Bass DC, Kelsey SF: Effectiveness of inpatient and outpatient treatment strategies for women with pelvic inflammatory disease: results from the Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health (PEACH) Randomized Trial. Am J Obstet Gynecol 2002; 186:929–937.
35. Jindal UN, Verma S, Bala Y: Favorable infertility outcomes following anti-tubercular treatment prescribed on the sole basis of a positive polymerase chain reaction test for endometrial tuberculosis. Hum Reprod 2012; 27:1368–1374
36. Simon, C. (2018). Introduction: Do microbes in the female reproductive function matter?. Fertility and sterility, 110(3), 325-326.
37. García-Velasco, J. A., Menabrito, M., & Catalán, I. B. (2017). What fertility specialists should know about the vaginal microbiome: a review. Reproductive biomedicine online, 35(1), 103-112.
38. Perez-Muñoz, M. E., Arrieta, M. C., Ramer-Tait, A. E., & Walter, J. (2017). A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. microbiome, 5(1), 1-19.
39. Benner, M., Ferwerda, G., Joosten, I., & Van der Molen, R. G. (2018). How uterine microbiota might be responsible for a receptive, fertile endometrium. Human reproduction update, 24(4), 393-415.
40. Peric, A., Weiss, J., Vulliamoz, N., Baud, D., & Stojanov, M. (2019). Bacterial colonization of the female upper genital tract. International journal of molecular sciences, 20(14), 3405.

41. Moreno, I. y Simón, C. (2018). Relevancia de la evaluación de la microbiota uterina en la infertilidad. *Fertilidad y esterilidad*, 110 (3), 337-343.
42. Altmäe, S. (2018). Commentary: uterine microbiota: residents, tourists, or invaders?. *Frontiers in Immunology*, 9, 1874.
43. Green, K. A., Zarek, S. M., & Catherino, W. H. (2015). Gynecologic health and disease in relation to the microbiome of the female reproductive tract. *Fertility and sterility*, 104(6), 1351-1357.
44. Liu, Y., Ko, E. Y. L., Wong, K. K. W., Chen, X., Cheung, W. C., Law, T. S. M., ... & Chim, S. S. C. (2019). Endometrial microbiota in infertile women with and without chronic endometritis as diagnosed using a quantitative and reference range-based method. *Fertility and sterility*, 112(4), 707-717.
45. Kitaya, K., Nagai, Y., Arai, W., Sakuraba, Y., & Ishikawa, T. (2019). Characterization of microbiota in endometrial fluid and vaginal secretions in infertile women with repeated implantation failure. *Mediators of inflammation*, 2019.
46. Borovkova, N., Korrovits, P., Ausmees, K., Türk, S., Jöers, K., Punab, M., & Mändar, R. (2011). Influence of sexual intercourse on genital tract microbiota in infertile couples. *Anaerobe*, 17(6), 414-418.
47. Hou, D., Zhou, X., Zhong, X., Settles, M. L., Herring, J., Wang, L., ... & Xu, C. (2013). Microbiota of the seminal fluid from healthy and infertile men. *Fertility and sterility*, 100(5), 1261-1269.
48. Monteiro, C., Marques, P. I., Cavadas, B., Damião, I., Almeida, V., Barros, N., ... & Seixas, S. (2018). Characterization of microbiota in male infertility cases uncovers differences in seminal hyperviscosity and oligoasthenoteratozoospermia possibly correlated with increased prevalence of infectious bacteria. *American journal of reproductive immunology*, 79(6), e12838.
49. Alfano, M., Ferrarese, R., Locatelli, I., Ventimiglia, E., Ippolito, S., Gallina, P., ... & Salonia, A. (2018). Testicular microbiome in azoospermic men—first evidence of the impact of an altered microenvironment. *Human Reproduction*, 33(7), 1212-1217.

50. Brinsden, P.R. 1999, A textbook of in Vitro Fertilization and Assisted Reproduction, second edition. The Bourn Hall guide to clinical and laboratory practice. New York. The Parthenon Publishing Group
51. and laboratory practice. New York. The Parthenon Publishing Group
52. Kruger TF, et al 1986 Sperm morphology features as a prognostic factor in in vitro fertilization. *Fert. Steril.* 1986; 46:1118-1130
53. Organización Mundial de la Salud (O.M.S.), 2001. Manual De Laboratorio De La Oms Para El Examen Del Semen Humano Y La
- 54.
55. Interacción Entre El Semen Y El Moco Cervical 4 Ed: Editorial Médica Panamericana, S.A.
56. Centini, G., Troia, L., Lazzeri, L., Petraglia, F., & Luisi, S. (2016). Modern operative hysteroscopy. *Minerva Ginecologica*, 68(2), 126-132.
57. Gkrozou, F., Tsonis, O., Dimitriou, E., & Paschopoulos, M. (2020). In women with chronic or subclinical endometritis is hysteroscopy suitable for setting the diagnosis? A systematic review. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 46(9), 1639-1650.
58. Pelzer, E. S., Willner, D., Buttini, M., Hafner, L. M., Theodoropoulos, C., & Huygens, F. (2018). The fallopian tube microbiome: implications for reproductive health. *Oncotarget*, 9(30), 21541.
59. Hou, D., Zhou, X., Zhong, X., Settles, M. L., Herring, J., Wang, L., ... & Xu, C. (2013). Microbiota of the seminal fluid from healthy and infertile men. *Fertility and sterility*, 100(5), 1261-1269.
60. Franasiak, J. M., Werner, M. D., Juneau, C. R., Tao, X., Landis, J., Zhan, Y., ... & Scott, R. T. (2016). Endometrial microbiome at the time of embryo transfer: next-generation sequencing of the 16S ribosomal subunit. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 33, 129-136