

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**EFFECTO DE LA ESTIMULACIÓN ENDOMETRIAL SOBRE LAS
TASAS DE EMBARAZO EN PACIENTES SOMETIDAS A FIV**

Por

DRA. MARÍA ESTHER MONRREAL ALANÍS

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

FEBRERO, 2016

**EFFECTO DE LA ESTIMULACIÓN ENDOMETRIAL SOBRE LAS
TASAS DE EMBARAZO EN PACIENTES SOMETIDAS A FIV**

Aprobación de la tesis:

Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Director de la tesis

Dr. Med. Luis Humberto Sordia Hernández
Miembro de la Comisión de Tesis

Dr. med. Donato Saldívar Rodríguez
Miembro de la Comisión de Tesis

Dr. med. Oscar Vidal Gutiérrez
Miembro de la Comisión de Tesis

Dra. Sci. Geraldina Guerrero González
Miembro de la Comisión de Tesis

Dra. med. Raquel Garza Guajardo
Subdirectora de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

A todos y cada uno de mis asesores, quienes se involucraron íntegramente en la realización y terminación de este trabajo de investigación; gracias por su entrega, paciencia y sabiduría. Un agradecimiento especial al Dr. Felipe Arturo Morales, asesor principal de esta tesis.

Agradezco a mis compañeros, quienes siempre tuvieron una palabra de aliento en los momentos difíciles y una felicitación en los logros obtenidos.

Gracias a mi familia, que siempre ha sido fundamental en mi desarrollo personal y profesional. Mamy, nada de esto hubiera sido posible sin tu apoyo.

Eduardo, Ximena: son el motor de mi vida; este trabajo es para ustedes.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESUMEN	1
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	3
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	10
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	11
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	12
Capítulo VI	
6. RESULTADOS	15
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN	22
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN	26

Capítulo IX	
9. ANEXOS	27
9.1 Carta de Consentimiento	28
Capítulo X	
10. BIBLIOGRAFIA	36
Capítulo XI	
11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	44

INDICE DE TABLAS

Tabla
Página

1. Edad y tipo de infertilidad por grupo	16
2. Número de casos por diagnóstico según grupo	16
3. Características de los embriones transferidos.....	18
4. Resultado de prueba inmunológica de embarazo por grupo de tratamiento	21

INDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. Señalización celular durante la implantación	4

LISTA DE ABREVIATURAS

TRA: técnicas de reproducción asistida

FIV: fertilización in vitro

ICSI: inyección intracitoplasmática de espermatozoide

TNFa: factor de necrosis tumoral alfa

MIP-1B: proteína inflamatoria de macrófagos 1B

OPN: osteopontina

ADN: ácido desoxirribonucleico

HSC: histeroscopia diagnóstica

CAPITULO I

RESUMEN

La implantación del embrión es crucial para una reproducción exitosa. La capacidad del útero para remodelarse después de cada menstruación presenta características similares a las de la reparación de un tejido lesionado, por lo que cualquier manipulación mecánica endouterina podría aumentando las tasas de éxito en técnicas de reproducción asistida.

Objetivo: Conocer los beneficios de la estimulación endometrial mediante histeroscopia y/o biopsia en los resultados obtenidos en Fertilización in Vitro en relación a tasa de embarazo clínico, así como determinar los parámetros ideales para la intervención endometrial.

Material y métodos: Se trató de un estudio de casos y controles ambiespectivo (febrero–octubre 2015 para el grupo de intervención y febrero 2013–enero 2015 para los controles) de pacientes atendidas en el Centro de Reproducción del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González. Se incluyeron pacientes con infertilidad primaria, de 18-40 años, en tratamiento con gametos propios, a realizar su 1º ciclo de FIV. Se excluyeron aquellas con antecedente de procedimientos de intervención uterina en los 6 meses previos y/o con hallazgo

de patología endouterina en histerosalpingografía y/o ultrasonido vaginal. Al grupo de intervención se les realizó una estimulación endometrial con cánula de Pipelle previo al tratamiento de reproducción (al inicio de la estimulación ovárica). El segundo grupo incluyó pacientes que se hubieran realizado una histeroscopia diagnóstica (HSC) sin evidencia de patología endometrial, y que se sometieron posteriormente a un primer ciclo de FIV. El tercer grupo incluyó pacientes que se sometieron a un primer ciclo de FIV sin alguna intervención uterina previa. En todas las pacientes se realizó estimulación ovárica (EOC) a base de Folitropina recombinante; y en todos los casos se realizó FIV/ICSI.

Resultados: La media de días de estimulación en general fue de 10 días ($p=0.681$). Se comparó el número de ovocitos aspirados, obteniendo una mediana global de 8 (1-40). En el grupo sometido a histeroscopia la media fue de 5 ovocitos (2-9), en el grupo de biopsia fue de 8 (1-31) y en el grupo control 9 (2-40) $p=0.223$. Media de 2 embriones transferidos por paciente (1-4) en general. Tasa de embarazo clínico para HSC del 33.3%, para biopsia del 15.7%, y para el grupo control del 16.6%, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas.

Conclusiones: La estimulación endometrial previa a un primer ciclo de FIV no ofreció beneficios adicionales en relación a la tasas de implantación y/o de embarazo clínico.

CAPITULO II

INTRODUCCIÓN

Las técnicas de reproducción asistida (TRA) incluyen tratamientos y procedimientos que requieren la manipulación in vitro de ovocitos humanos y espermatozoides, o de embriones, con el objetivo de lograr el embarazo y el nacimiento de un bebé vivo.^(1,2,4) Las formas más comunes de TRA incluyen la fertilización in vitro (FIV) y la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). Las TRA son ampliamente utilizadas para el tratamiento de la infertilidad, pero las tasas de éxito siguen siendo relativamente bajas, reportando que aproximadamente el 30% de los ciclos resultan en un nacimiento vivo.

Un factor determinante del éxito del tratamiento es la implantación del embrión, que depende de dos factores: la calidad embrionaria y la receptividad del endometrio. Incluso cuando se transfieren embriones de buena calidad, en algunas ocasiones no se lleva a cabo la implantación.⁽³⁾ La probabilidad acumulada de lograr un embarazo mejora con el segundo y tercer intento, pero a partir de entonces se mantiene en las mismas tasas de éxito.⁽⁵⁻⁸⁾

La implantación del embrión, paso crucial para la reproducción exitosa, tiene lugar en un útero receptivo, lo que sucede a mediados de la fase secretora (entre los días 19 y 23 del ciclo menstrual).⁽⁹⁾ Este periodo de receptividad endometrial es también conocido como ventana de implantación. Los cambios

celulares específicos durante este lapso incluyen la transformación de las células del estroma endometrial en células deciduales y la aparición de grandes protuberancias apicales (pinópodos) y microvellosidades del epitelio luminal. ⁽¹⁰⁾ En paralelo, se lleva a cabo una modulación perfecta en la expresión de diferentes citocinas, factores de crecimiento, factores de transcripción, prostaglandinas y moléculas de adhesión. El menor desequilibrio en cada una de estas expresiones de proteínas podría resultar en condiciones patológicas y subsecuentemente, un problema de infertilidad. ⁽¹¹⁻¹⁴⁾

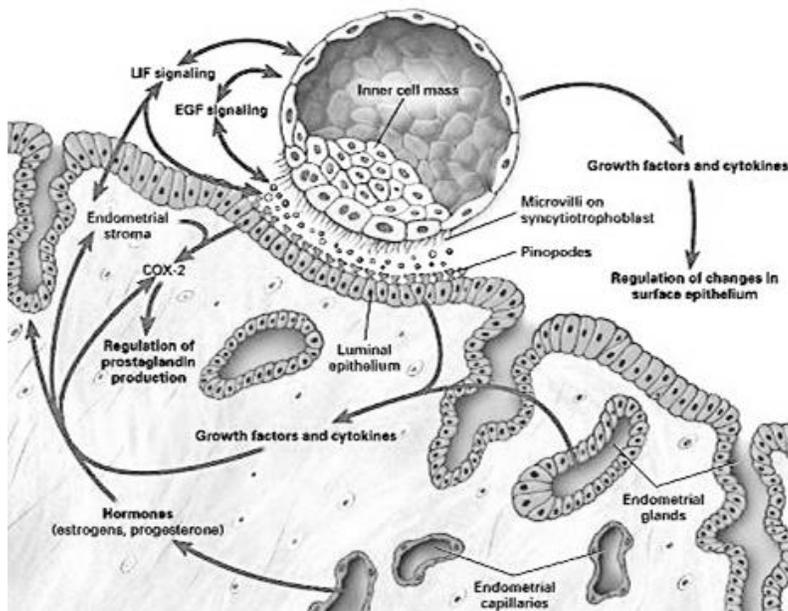


FIGURA 1. Señalización celular durante la implantación.
(<http://www.abortionpills.ca/image/docking.jpg>)

La capacidad del aparato reproductor femenino para remodelarse después de cada menstruación presenta características que son similares a las de la

reparación de un tejido lesionado⁽¹⁵⁾, lo cual involucra la actividad equilibrada de factores de inflamación, factores vasculares, tejido conectivo, y la remodelación de las células epiteliales.^(17,19,20) De esta manera, la manipulación mecánica se ha asociado con la formación de tejido decidual nuevo desde hace varias décadas.⁽¹⁸⁾

Se ha publicado mucho acerca de las biopsias endometriales tomadas durante un ciclo espontáneo que precede a un tratamiento de FIV, en donde las tasas de implantación, de embarazos clínicos y de nacidos vivos se han incrementado de manera considerable. Por otra parte, también se ha reportado que este tipo de intervenciones mejora los resultados de FIV en pacientes con diagnóstico de falla de implantación.⁽²¹⁻²⁴⁾

A pesar de la literatura recientemente publicada, aún no existe un protocolo y/o consenso en cuanto a la cantidad óptima y el calendario de las intervenciones endometriales que se necesitan para lograr la mejora en la implantación. Es importante considerar que otras formas de manipulación mecánica, como el legrado o histeroscopia, también han demostrado un efecto favorable sobre el resultado de embarazo en pacientes sometidas a FIV. Tomados juntos, estos hallazgos sugieren que el éxito de la implantación en todos estos casos se atribuye aparentemente a una reacción inflamatoria inducida por la lesión que conduce a una implantación adecuada.^(13,14,20)

El mecanismo por el cual las lesiones endometriales locales implican una respuesta inflamatoria involucra a citoquinas pro-inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa ($TNF\alpha$), IL15, proteína inflamatoria de macrófagos 1B (MIP-1B) y osteopontina (OPN), ya que el $TNF\alpha$ es esencial para iniciar la respuesta inflamatoria, esta citocina podría estar implicada en la estimulación de células endometriales para producir otras citoquinas y quimioquinas. MIP-1B es una de las quimiocinas endometriales reguladas por progesterona, ya que su expresión se eleva durante la fase secretora^(15,24); esta citocina puede tener un efecto favorable sobre la implantación debido a su efecto adicional sobre la migración del trofoblasto.^(17,18,30,31)

Hay que mencionar que las células inmunes acumuladas en el endometrio después de una lesión local se caracterizaron por la expresión combinada de HLA-RDC y factor CD11. Aunque estudios previos han encontrado que los macrófagos comprenden el 20-25% del total de los leucocitos deciduales y CD11 sólo el 2%, es bastante difícil la distinción individual entre estas dos subpoblaciones celulares.⁽¹⁸⁻²²⁾

Una citoquina adicional, OPN, es también conocida por su capacidad para reclutar y activar macrófagos. Su efecto está mediado por MIP-1B. Además de su actividad como citoquina, OPN funciona como una molécula de adhesión que media la interacción entre las integrinas en la superficie luminal del útero y el trofoblasto, permitiendo así la unión del blastocisto al revestimiento uterino. El

aumento en el nivel de OPN después de una biopsia en pacientes que serían sometidas a FIV probablemente contribuye a una mejora en la tasa de implantación inducida por la lesión. (20-22)

Cabe destacar que el efecto favorable de la biopsia en la receptividad del endometrio se manifiesta durante el tratamiento de FIV realizado en el siguiente ciclo. La facilitación de la implantación manifestada en el siguiente ciclo del tratamiento es, posiblemente, una contribución de esta "memoria tisular". Es la capa funcional residual, más que la capa basal, lo que contribuye a la regeneración endometrial.(21)

La regeneración del tejido endometrial también puede resultar de la proliferación de células madre presentes en el endometrio. Hasta el momento, se han identificado tres poblaciones principales de estas células: células endoteliales, células madre mesenquimales y células estromales de fibroblastos.(22) Las células endoteliales están localizadas en los vasos sanguíneos, lo que sugiere su implicación en la angiogénesis, mientras que las otras dos poblaciones se encuentran en el estroma.(7,21-23)

Se ha demostrado que las células madre endometriales expresan genes que están involucrados en la respuesta inflamatoria, y que migran hacia la matriz extracelular formada en el sitio de la lesión. Por lo tanto, la reacción inflamatoria inducida por una lesión estimula la proliferación endometrial, la migración y la diferenciación celular, procesos en los que puede estar involucrada la

adquisición de la receptividad endometrial. La proliferación de células madre y la diferenciación celular también son procesos controlados por los cambios epigenéticos, como la metilación del ácido desoxirribonucleico (ADN) y las modificaciones a la cromatina.⁽²⁴⁾

La implantación sigue siendo el paso limitante para el establecimiento de un embarazo durante el tratamiento de FIV. El éxito de la implantación es un proceso complejo que requiere la interacción eficaz de un embrión competente y un endometrio receptivo. Hasta la fecha, se han realizado muchos esfuerzos por mejorar la tasa de implantación en los ciclos de FIV, los cuales se han centrado principalmente en factores embrionarios (cultivo extendido de embriones, selección y transferencia en blastocisto, incubación asistida y cribado de aneuploidías preimplantación).⁽²⁶⁾ En contraste, se han propuesto limitadas intervenciones para mejorar la receptividad del endometrio, a pesar de la evidencia de que hasta dos tercios de falla de implantación podrían ser secundarios a una receptividad insuficiente.⁽²⁵⁻²⁷⁾

Una de las intervenciones propuestas destinadas a promover el desarrollo de un endometrio receptivo es inducir una lesión endometrial local antes de iniciar un ciclo de FIV.^(3,29,31) Curiosamente, los estudios publicados han demostrado que las pacientes que se someten a una biopsia endometrial histeroscópica se asocian con mayores tasas de implantación, de embarazo clínico, y de nacido vivo entre las mujeres que experimentaron falla repetida de implantación, aunque sin defectos obvios del endometrio, lo que sugiere que un

procedimiento histeroscópico y/o intervención endometrial en el ciclo previo podría ser beneficioso para mejorar las tasas de embarazo en los ciclos posteriores de FIV.^(28-30,32)

Sin embargo, debido a las variaciones sustanciales en la selección de pacientes, el tiempo, el número y extensión de la lesión endometrial aplicada y las técnicas en estudios anteriores, los méritos de la lesión endometrial en los resultados clínicos de FIV siguen siendo controvertidos.⁽³⁰⁻³¹⁾

CAPITULO III

HIPÓTESIS

Hipótesis de trabajo.

Cualquier intervención endometrial (histeroscopia y/o biopsia) en pacientes con infertilidad primaria sometidas a primer ciclo de FIV mejora las tasas de embarazo.

Hipótesis nula.

La intervención endometrial en pacientes con infertilidad primaria sometidas a primer ciclo de FIV no mejora las tasas de embarazo.

CAPITULO IV

OBJETIVOS

Objetivo general.

Conocer los beneficios de la estimulación endometrial mediante histeroscopia y/o biopsia endometrial en los resultados obtenidos en Fertilización in Vitro en relación a las tasas de embarazo, en pacientes atendidas en el Centro Universitario de Medicina Reproductiva UANL.

Objetivos específicos:

Conocer las características demográficas de las pacientes infértiles que serán sometidas a primer ciclo de FIV.

Establecer las diferencias en esta población específica entre la intervención con histeroscopia y con biopsia endometrial en función de las tasas de éxito.

Determinar los parámetros ideales para la intervención endometrial en este grupo de pacientes con el fin de mejorar las tasas de éxito.

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trató de un estudio de casos y controles ambiespectivo. Se incluyeron pacientes que asistiera al Centro Universitario de Medicina Reproductiva buscando consejería de fertilidad, a quienes se otorgó una consulta inicial para explicar extensamente el manejo ofrecido en base a los resultados de los exámenes de rutina solicitados para su estudio.

Se incluyeron aquellas pacientes con diagnóstico de infertilidad, de edad entre 18 a 40 años, candidatas a FIV/ICSI, que fueran a ser sometidas a un tratamiento de reproducción asistida con óvulos propios, a quienes se les hubiera realizado el protocolo de estudio completo (perfil hormonal, perfil infeccioso, ultrasonido vaginal, histerosalpingografía, espermograma), firma del consentimiento informado. Se excluyeron aquellas pacientes con antecedente de procedimientos de intervención uterina en los 6 meses anteriores, y quienes presentaran patología y/o defectos de llenado en la histerosalpingografía o en el ultrasonido vaginal. Fueron eliminadas las pacientes que desearan la suspensión del tratamiento antes de la punción folicular, aquellas con imposibilidad de contacto posterior al tratamiento de FIV, o quienes no tuvieran respuesta a la estimulación folicular con el tratamiento propuesto.

Una vez seleccionadas las pacientes que cumplieron estrictamente con los criterios, se formaron tres grupos: En el primero se realizó una histeroscopia previo al protocolo de estimulación ovárica y FIV, a quienes se indicó medicación con misoprostol (200 microgramos vía oral y 200 microgramos vía vaginal) 8 horas antes del procedimiento, el cual se llevó a cabo en el quirófano de cirugía ambulatoria del Departamento de Ginecología, bajo sedación anestésica. En el segundo se realizó estimulación endometrial con cánula de Pipel, el día del inicio de la estimulación ovárica. El tercero fue grupo control, obtenido de los archivos del Departamento de Biología de la Reproducción, que consistió en pacientes que cumplieron estrictamente los criterios de inclusión, que hubieran sido atendidas de 2013 a 2014, y en quienes no se hubiera realizado intervención uterina previo a la realización del primer ciclo de FIV.

La aleatorización de las pacientes para los grupos 1 y 2 se realizó por caso consecutivo. Los criterios de éxito se basaron en tasa de implantación y tasa de embarazo en curso.

Para el análisis estadístico se utilizó el software SPSSv19, con el cual se realizó un análisis descriptivo para obtener la mediana de las variables discretas, media para variables continuas y frecuencias para variables nominales. En el análisis comparativo de las variables cualitativas se utilizaron tablas de contingencia con el valor de chi-cuadrada, con prueba exacta de Fisher para valorar su significancia estadística. En cuanto a las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnoff en base a la cual para las variables

paramétricas se utilizó la prueba de t Student y en las no paramétricas la u de Mann-Whitney, así como análisis multivariado de regresión logística en aquellas variables que lo ameritaron, tomando como significancia estadística una $p < 0.05$.

CAPÍTULO VI

RESULTADOS

Se distribuyeron las pacientes en tres grupo en base al tratamiento recibido, siendo éstos: pacientes sometidas a histeroscopia con un total de 10 pacientes, pacientes sometidas a biopsia de endometrio con 27 pacientes y pacientes en grupo control las cuales fueron 31. No hubo exclusiones en ningún grupo, y se eliminaron 5 pacientes (4 del grupo control y 1 del grupo de histeroscopia) por no haber respondido a la estimulación endometrial.

Características descriptivas de la población

La edad media de las pacientes fue de 35 años, con un rango mínimo y máximo de 20 a 40 años. Entre los grupos no se observó diferencia significativa en cuanto a la edad de las pacientes teniendo una media de 37 años (34-40 años) en el grupo de histeroscopia, 35 años (29-40 años) en el grupo sometido a biopsia endometrial y 34 años (20-40 años) en el grupo control ($p= 0.105$).

En cuanto al tipo de infertilidad, 44 (64.7%) pacientes presentaban infertilidad primaria y las 24 (35.3%) restantes infertilidad secundaria (Tabla 1).

Al comparar entre los grupos, de las pacientes en quienes se realizó histeroscopia 4 (40%) presentaban infertilidad primaria y 6 (60%) infertilidad secundaria; en el grupo de pacientes sometidas a biopsia de endometrio 20 (74%) de ellas presentaban infertilidad primaria y las 7 (26%) restantes secundaria; en el grupo control 20 (65%) presentaban infertilidad primaria y 11 (35%) secundaria (p= 0.158) (Tabla 2).

Tabla 1. Edad y tipo de infertilidad por grupo.

	HSC¹	Bx²	CTRL³	
Edad	37 (34-40)	35 (29-40)	34 (20-40)	0.105
Infertilidad 1	4 (40%)	20 (74%)	20 (65%)	0.158
2	6 (60%)	7 (26%)	11 (35%)	

¹ HSC: Histeroscopia.

² Bx: Biopsia de endometrio.

³ CTRL: grupo control.

Tabla 2. Número de casos por diagnóstico según grupo.

	HSC¹	Bx²	CTRL³	TOTAL
BRO⁴	1	4	5	10
Endometriosis	3	8	9	20
Fac. Masculino	2	9	3	14
Hipotiroidismo	1	2	1	4
Miomectomía	0	0	1	1
OTB⁵	3	4	11	18

Útero Bicorne	0	0	1	1
----------------------	---	---	---	---

¹ HSC: Histeroscopia.

² Bx: Biopsia de endometrio.

³ CTRL: grupo control.

⁴ BRO: baja reserva ovárica.

⁵ OTB: oclusión tubárica bilateral.

Estimulación ovárica

Se realizó estimulación ovárica controlada en todas las pacientes siguiendo el mismo esquema de tratamiento, a base de Gonal-f (folitropina alfa recombinante) utilizando dosis de 150-300 mUI y Merapur (menotropinas urinarias) a dosis de 75-150 mUI. La media de días de estimulación en general fue de 10 días con un rango de 5 a 13 días. En el grupo de histeroscopia la media de estimulación fue 10 (7-11) días, en el de biopsia endometrial fue de 9 (5-13) días y en el control de 9 (7-12) días, con un valor de chi cuadrada de $p=0.681$).

Recuperación de ovocitos

Se comparó el número de ovocitos recuperados para proceder a la fertilización, obteniendo una media global de 8 ovocitos (1-40). En el grupo sometido a histeroscopia la media fue de 5 ovocitos estimulados (2-9), en el grupo de biopsia fue de 8 (1-31) y en el grupo control 9 (2-40) ($p=0.223$).

Transferencia de embriones

Posterior a la fertilización se realizó la transferencia de embriones, con una media de dos embriones transferidos por paciente (1-4). Las características de los mismos se muestran en la Tabla 3.

TABLA 3. Características de los embriones transferidos.

	#Embriones	Embriones Transf	Edad embrionaria
HSC¹	1	4c1	2
	2	5c2, 5c3	2
	3	2c1, 3c2, 8c2	2
	2	6c1, 7c1	2
	1	2c2	2
	3	8c1, 8c1-2, 8c2	3
	3	6c1, 7c1, 7c2	3
	1	3c2	2
	3	6c1, 7c2, 8c1	3
	Bx²	3	4c1x3
3		5c2x2, 7c1-2, 8c2	3
4		6c2-3, 8c3, 8c2-3, 11c2-3	3
2		7c2, 10c2-3	3
3		3c2, 4c1, 4c2	2

	2	9c2, 2c2	3
	2	4c1, 2c1	2
	3	7c2, 8c1, 8c2	3
	3	8c1, 13c1, 6c1	3
	1	4c1	2
	2	3c1, 5c1-2	2
	3	5c1, 8c1, 12c1	3
	3	7c1, 8c1, 10c1-2	3
	2	4c2, 5c1-2	2
	2	8c2, 6c2x2	3
	2	8c2, 9c1	3
	2	8c1x2, 8c2	3
	1	Mx2	4
	3	6c2x2, 7c2, 8c2	3
CTRL³	2	2c2-3, 3c2	3
	2	5c1, 5c1-2	3
	2	4c1x2, 4c1-2	2
	3	7c1-2, 7c2, 12c1-2	3
	3	4c1-2, 4c2, 6c1	2
	3	3c1, 3c1-2	2
	1	Mx2	4
	1	2c2	2
	3	6c2, 8c1-2, 9c2	3

2	6c1x2, 4c1	3
2	2c1, 4c1	2
2	8c1, 13c1	3
2	3c2, 4c1-2	2
2	5c2x2, 2c2	3
2	7c1-2, 8c1	3
1	8c2	3
2	4c1, 2c1-2	2
3	4c1x3	2
2	8c1, 10c2	3
2	2c1, 3c2	2
2	4c1, 4c1-2	2
3	4c1, 4c1-2x2	2
2	7c1, 8c1	3
3	4c1x2, 5c2	2
3	8c3-4, 7c3, 3c3	3
2	BA, BB	5
2	4c1, 4c2	2
2	4c1-2, 5c2	2
2	7c1, 8c1	3
1	3c1	3

¹ HSC: Histeroscopia.

² Bx: Biopsia de endometrio.

³ CTRL: grupo control.

Tasa de embarazo

Se realizó prueba inmunológica de embarazo al día 14 posterior a la transferencia de embriones; los resultados se evidencian en la Tabla 4. De las 58 pacientes que realizaron transferencia de embriones, 20 (34.5%) obtuvieron resultado positivo y 38 (65.5%) resultado negativo. Al comparar por grupo de tratamiento, de aquellas sometidas a histeroscopia 3 (33.3%) obtuvieron resultado positivo, al igual que 6 (31.6%) del grupo de biopsia endometrial, en tanto que del grupo control 11 (36.7%) mostraron resultado positivo, sin encontrar diferencia significativa entre los grupos ($p= 0.933$).

TABLA 4. Resultado de prueba inmunológica de embarazo por grupo de tratamiento

	HSC ¹	Bx ²	Ctrl ³	p
Positivo	3 (33.3%)	6 (31.6%)	11 (36.7%)	0.933
Negativo	6 (66.6%)	13 (68.4%)	19 63.3%	

¹ HSC: Histeroscopia.

² Bx: Biopsia de endometrio.

³ CTRL: grupo control.

CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN

Las lesión endometrial fue sugerida por primera vez hace más de una década como un procedimiento sencillo para mejorar la receptividad endometrial en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida.

El primer artículo que evidenció un beneficio en tasas de embarazo se publicó en 2003 (Barash y cols., 2003); se trató de un estudio prospectivo de casos y controles no aleatorizado realizado en buenas respondedoras que no habían podido concebir en uno o más ciclos de FIV previos con un promedio de 3 embriones transferidos.²⁹

En la actualidad se pueden encontrar más de 300 publicaciones acerca de este tema, por lo que muchos especialistas siguen adoptado esta estrategia, aunque todavía no existe un consenso sobre su beneficio real y el tiempo óptimo de realización. Todos éstos, con una excepción en la que se realizó la transferencia de embriones de 2 días después del procedimiento concluyen que la lesión endometrial antes de comenzar el tratamiento de FIV puede mejorar las posibilidades de implantación del embrión y el éxito de las técnicas de reproducción asistida.

Potdar y cols. realizaron un meta-análisis en 2012 que incluyó 2062 pacientes, encontrando evidencia a favor de la lesión endometrial (RR 2.32, IC 95% 1.72–3.13).⁸

Otro meta-análisis reciente publicado por El-Toukhy y cols. en 2012 logró incluir 901 pacientes y también encontró resultados favorables en el grupo de intervención endometrial (RR, 2.63, IC 95% 1.39–4.96).¹¹

Una de las limitaciones en la calidad de ambos meta-análisis es la elección incorrecta de los estudios, ya que la mayoría siguen criterios de inclusión no concordantes y realizan la intervención endometrial en diferente momento.

Recientemente se publicó un meta-análisis Cochrane por Nastri y cols. (2015), quienes incluyeron 2128 pacientes, evidenciando una diferencia positiva moderada al realizar la biopsia endometrial en día 7 del ciclo previo vs. día 7 del ciclo en curso (RR 1.42, IC 95% 1.08-1.85).³²

Series recientes más pequeñas no incluidas en estos meta-análisis han encontrado resultados opuestos, como la publicada por Yee Yeung y cols. (2014)² quienes aleatorizaron 300 pacientes infértiles sometidas a TRA, que al

igual que nuestro estudio, no encontró diferencias estadísticamente significativas (RR 0.833, IC 95% 0.585 – 1.187); por su parte Baum et al.¹⁰ presentaron un estudio incluyendo 36 pacientes en el cual se dividieron en grupos de número igual para comparar las tasas de embarazo e implantación en un grupo que recibió biopsia de endometrio contra grupo control, no encontraron diferencias en estas tasas.

Nuestra investigación evidencia el resultado de todas las pacientes atendidas en su primer ciclo de FIV del año 2015, incluyendo controles de 2013 y 2014, quienes recibieron el mismo protocolo de estimulación (adaptado por edad y diagnóstico) en quienes se realizó intervención endometrial, ya fuera histeroscopia o lesión endometrial, para mejorar las tasas de éxito.

La edad media fue de 35 años para los tres grupos, lo cual se vio reflejado en una respuesta adecuada a la estimulación ovárica asignada, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p=0.105$). El factor edad, como era de esperarse, también ha sido contundente en los resultados satisfactorios ya que aquellas pacientes jóvenes en las que hubo mínima intervención presentaron tasas de embarazo mayores.

Más de la mitad de las pacientes acudieron por infertilidad primaria; y al menos

en el 30% de los casos, este diagnóstico fue secundario a endometriosis y BRO, comprometiendo importantemente las tasas de éxito, aunque no se encontró diferencia con significancia estadística ($p=0.158$). Ante la diversidad de entidades clínicas relacionadas directamente con infertilidad, no hemos sido capaces de determinar si realmente el procedimiento está exento de un beneficio adicional a las tasas de éxito durante los tratamientos de reproducción asistida, o si la complejidad de los diagnósticos incluidos interfirió en los resultados de manera desfavorable.

Los resultados de β -hGC positivos se dieron principalmente entre las pacientes cuyos diagnósticos no comprometieron la calidad ovocitaria, tanto en los grupos de intervención como en el grupo control. A pesar de esto, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables por grupo de intervención (histeroscopia del 33.3% vs biopsia endometrial del 31.6%, $p=0.933$) aunque no se puede descartar que el reducido tamaño de muestra haya determinado la falta de significancia en los resultados.

No se puede obviar la falta de consenso acerca del momento indicado para realizar la intervención, ya que tampoco logramos confirmar beneficios adicionales con el estímulo endometrial al inicio del tratamiento para hiperestimulación ovárica controlada.

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIÓN

En nuestras pacientes, la estimulación endometrial previa a un primer ciclo de FIV no ofreció beneficios adicionales en relación a la tasas de embarazo clínico.

Cabe destacar que se incluyeron todas las pacientes atendidas en nuestro centro en el lapso de tiempo establecido, y aún así, el tamaño de muestra no mostró significancia estadística en la comparación de los grupos, por lo que sería benéfico continuar con esta línea de investigación para poder llegar a mejores conclusiones en nuestra población.

Debido a la falta de consenso en la técnica específica, el momento de realización y el grupo de pacientes que se verían directamente beneficiadas de este sencillo procedimiento, se necesitan más ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados para poder realizar recomendaciones contundentes.

CAPÍTULO IX



ANEXOS

9.1 Carta de consentimiento informado.

CAPÍTULO X

BIBLIOGRAFÍA

1. Biopsy-induced inflammatory conditions improve endometrial receptivity: the mechanism of action. *Reproduction*. 2015 Jan;149(1):75-85.
2. The effect of endometrial injury on ongoing pregnancy rate in unselected subfertile women undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2014 Nov;29(11):2474-81.
3. Remedies for recurrent implantation failure. *Semin Reprod Med*. 2014 Jul;32(4):297-305.
4. The role of inflammation for a successful implantation. *Am J Reprod Immunol*. 2014 Aug;72(2):141-7.
5. Impact of luteal phase hysteroscopy and concurrent endometrial biopsy on subsequent IVF cycle outcome. *Arch Gynecol Obstet*. 2014 Aug;290(2):369-74.

6. Single curettage endometrial biopsy injury in the proliferative phase improves reproductive outcome of subsequent in vitro fertilization-embryo transfer cycle in infertile patients with repeated embryo implantation failure. Clin Exp Obstet Gynecol. 2013;40(3):323-6.
7. Efficacy of the local endometrial injury in patients who had previous failed IVF-ICSI outcome. J Reprod Med. 2012 Nov;10(6):567-70.
8. Endometrial injury to overcome recurrent embryo implantation failure: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online. 2012 Dec;25(6):561-71.
9. Endometrial inflammation and effect on implantation improvement and pregnancy outcome. Reproduction. 2012 Dec;144(6):661-8.
10. Does local injury to the endometrium before IVF cycle really affect treatment outcome? Results of a randomized placebo controlled trial. J. Gynecol Endocrinol. 2012 Dec;28(12):933-6.
11. Local endometrial injury and IVF outcome: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online. 2012 Oct;25(4):345-54.

12. Site-specific endometrial injury improves implantation and pregnancy in patients with repeated implantation failures. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011 Oct 21;9:140.
13. Does local endometrial injury in the nontransfer cycle improve the IVF-ET outcome in the subsequent cycle in patients with previous unsuccessful IVF? A randomized controlled pilot study. *Hum Reprod Sci*. 2010 Jan;3(1):15-9.
14. Local injury of the endometrium induces an inflammatory response that promotes successful implantation. *Fertil Steril*. 2010 Nov;94(6):2030-6.
15. Promoting implantation by local injury to the endometrium. *Fertil Steril*. 2010 Nov;94(6):2026-9.
16. Endometrial local injury improves the pregnancy rate among recurrent implantation failure patients undergoing in vitro fertilisation/intra cytoplasmic sperm injection: a randomised clinical trial. *J Obstet Gynaecol*. 2009 Dec;49(6):677-80.
17. Inflammation and implantation. *Am J Reprod Immunol*. 2010 Jan;63(1):17-21.

18. Local injury to the endometrium on the day of oocyte retrieval has a negative impact on implantation in assisted reproductive cycles: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2010 Mar;281(3):499-503.
19. Local injury to the endometrium: its effect on implantation. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2009 Jun;21(3):236-9
20. Endometrial biopsy-induced gene modulation: first evidence for the expression of bladder-transmembranal uroplakin Ib in human endometrium. *Fertil Steril.* 2009 Apr;91(4):1042-9.
21. Local injury to the endometrium in controlled ovarian hyperstimulation cycles improves implantation rates. *Fertil Steril.* 2008 May;89(5):1166-76.
22. Firm versus soft embryo transfer catheters under ultrasound guidance: does catheter choice really influence the pregnancy rates? *Fertil Steril.* 2008 May;89(5):1261-2.
23. Local injury to the endometrium doubles the incidence of successful pregnancies in patients undergoing IVF. *Fertil Steril.* 2003 Jun;79(6):1317-22.

24. Local endometrial injury/healing increases embryo implantation and pregnancy rates of in vitro fertilization treatments. *Hum Reprod* 2011; 26:i205–i206, P-212.

25. Local injury to the endometrium on the day of oocyte retrieval has a negative impact on implantation in assisted reproductive cycles: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2010;281:499–503.

26. Endometrial scratching performed in the non-transfer cycle and outcome of ART: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42:375-82.

27. Hysteroscopy prior to the first IVF cycle: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2014;28:151–61.

28. Favorable influence of local injury to the endometrium in ICSI patients with high-order implantation failure. *Fertil Steril* 2007;87:198–201.

29. Scratching beneath 'The Scratching Case': systematic reviews and meta-

analyses, the back door for evidence-based medicine. *Hum Reprod* 2014;29:1618–1621.

30. Endometrial scratching to improve pregnancy rate in couples with unexplained subfertility: a randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res* 2013;39:680-684.

31. Promoting implantation by local injury to the endometrium. *Fertil Steril* 2010;94:2026–2029

32. Endometrial injury in women undergoing assisted reproductive techniques. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Mar 22;3.

CAPÍTULO XI^[L]_[SEP]

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

María Esther Monrreal Alanís.

Candidata para el Grado de^[L]_[SEP] Especialista en Biología de la Reproducción Humana.

Tesis: EFECTO DE LA ESTIMULACIÓN ENDOMETRIAL SOBRE LAS TASAS DE EMBARAZO EN PACIENTES SOMETIDAS A FIV.

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Biografía.

Datos Personales: Nacida en San Nicolás de los Garza, Nuevo León el 01 de Junio de 1982, hija de Juan José Monrreal de la Garza y María Esther Alanís Rodríguez.

Educación.

Egresada de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado obtenido: Médico Cirujano y Partero, en 2005, Cédula Profesional 4997659.

Egresada de la Universidad de Monterrey, grado obtenido: Especialista en Ginecología y Obstetricia, en 2012, Cédula de Especialidad 7840297, avalada

por el Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia.

Experiencia Profesional.

Becario del Departamento de Microbiología, 2001–2004.

Becario del Departamento de Farmacología y Toxicología, 2002–2004.

Jefatura del Departamento de Medicina Laboral, Grupo Gigante S.A. de C.V.
2006–2008.

Médico Eventual UMAE No. 23, IMSS, 2012–2014.

Médico Especialista de Staff, Hospital Christus Muguerza Conchita, 2012-2014.

Colaborador Adscrito, Hospital Clínica Nova, 2013–2014.