

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**“EFECTO DE LA ESTIMULACIÓN MECÁNICA DEL ENDOMETRIO EN LOS
RESULTADOS DE CICLOS DE INSEMINACIÓN INTRAUTERINA”**

Por

DRA. PATRICIA LEMINI CAMARILLO

**Como requisito para obtener el grado de
SUBESPECIALISTA EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

Febrero de 2017

**“EFECTO DE LA ESTIMULACIÓN MECÁNICA DEL ENDOMETRIO EN
LOS RESULTADOS DE CICLOS DE INSEMINACIÓN INTRAUTERINA”**

Aprobación de la tesis:

**Dr. Med. Enrique González Báez
Director de la tesis**

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

**Dr. Med. Oscar Vidal Gutiérrez
Miembro de la Comisión de Tesis**

**Dr. Med. Donato Saldívar Rodríguez
Jefe del Departamento de Ginecología y Obstetricia**

**Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado**

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I

Página

1. RESÚMEN	1
------------------	---

Capítulo II

2. INTRODUCCIÓN	3
-----------------------	---

Capítulo III

3. HIPÓTESIS	11
--------------------	----

Capítulo IV

4. OBJETIVOS	12
--------------------	----

4.1 Objetivo general

4.4 Objetivos específicos

Capítulo V

5. MATERIAL Y MÉTODOS 13

5.1 Diseño del estudio

5.2 Criterios de inclusión

5.3 Criterios de exclusión

5.4 Criterios de eliminación

5.5 Variables

5.6 Consideraciones éticas

5.7 Calculo de la muestra

5.8 Análisis estadístico

Capítulo VI

6. RESULTADOS 18

Capítulo VII

7. DISCUSIÓN 27

Capítulo VIII

8. CONCLUSIÓN 31

Capítulo IX

9. ANEXOS 33

9.1 Carta de Consentimiento

Capítulo X

10. BIBLIOGRAFÍA 41

Capítulo XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO 44

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Características de las participantes	20
2. Características de endometrio y ovario	21
3. Resultados de embarazo	21
4. Parametros espermaticos	22
5. Comparación de grupos	23
6. Número de ciclo	25

INDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. Estimulo endometrial	13
2. Diagrama de distribución de la población	18
3. Causas de infertilidad	19
4. Resultados de embarazo	22
5. Número de ciclo	25
6. Distribución de embarazo por grupo de edad	26

LISTA DE ABREVIATURAS

IIU: Inseminación Intrauterina

IL: interleucina

IGF1:

TNF-a: Factor de necrosis tumoral alfa

FIV: Fecundación in vitro

MUC1: Mucina 1 transmembrana

MIP-1B: proteína inflamatoria de macrófagos 1B

LH: Hormona Leutinizante

FSH: Hormona folículo estimulante

LIF: Factor inhibidor de la leucemia

DC: Células dendríticas

IMC: Índice de masa corporal

CAPITULO I

1. RESUMEN

Objetivo General: Investigar el efecto de la estimulación mecánica del endometrio en los resultados de ciclos de inseminación intrauterina

Material y Métodos: Estudio experimental, longitudinal, prospectivo, comparativo, no ciego, se estudiaron pacientes del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, que acudieron al Centro de Medicina Reproductiva (CeUMER) que fueron sometidas a estimulación ovárica controlada e inseminación intrauterina. Se realizaron dos grupos, grupo control conformado por 30 ciclos y grupo de estudio conformado por 20 ciclos a las cuales se les realizó estímulo mecánico del endometrio el día de la aplicación de la gonadotropina coriónica como desencadenante de la ovulación. El estímulo del endometrio consiste en colocar vía vaginal una cánula de inseminación tipo Sidney, por el cérvix hasta tocar el fondo uterino y retirarla.

Resultados: Se encontró en el grupo control de 30 inseminaciones intrauterinas realizadas una tasa de embarazo bioquímico del 23% (n=7) y el mismo número de embarazos clínicos 23% (n=7); mientras que en el grupo de pacientes a las que se les realizó la estimulación mecánica del endometrio se encontró una tasa de

embarazo bioquímico del 30% (n=6) y embarazo clínico sólo del 20% (n=4). (RR= 1.2 [0.6-2.5] P= 0.599) A pesar de no ser estadísticamente significativo se observa una tendencia a mejorar la tasa de embarazo bioquímico que se podría considerar como mejor tasa de implantación para el grupo en el que se realizó la estimulación mecánica

Conclusión: La estimulación mecánica del endometrio parece mejorar los resultados en los ciclos de inseminación intrauterina en función de mejorar la tasa de embarazos bioquímicos. Sin embargo se necesita estudios con mayor numero de pacientes para confirmar estos hallazgos.

CAPITULO II

2. INTRODUCCIÓN

Durante el ciclo menstrual el endometrio sufre cambios cíclicos en preparación para la implantación. En la fase folicular, los folículos en crecimiento producen cantidades crecientes de estradiol que inducirá cambios endometriales proliferativos. Después de la ovulación, el cuerpo lúteo produce progesterona que iniciará cambios secretores. Si la implantación no se produce durante la ventana de implantación, el endometrio se eliminará una vez que el cuerpo lúteo involuciona.

La receptividad uterina inadecuada es responsable de aproximadamente dos tercios de los fallos de implantación. Aunque muchos trastornos de la fertilidad se han superado por una variedad de técnicas de reproducción asistida, la implantación sigue siendo un paso limitante del éxito de la reproducción asistida. Infertilidad se define como la incapacidad para concebir tras un año de relaciones sexuales sin protección anticonceptiva. Aproximadamente el 85 % al 90 % de las parejas jóvenes y sanas concibe antes de 1 año, la mayoría antes de 6 meses. La esterilidad afecta alrededor del 10 % al 15 % de las parejas. (Fatemi HM et al. 2013)

A pesar de los avances en tecnologías de reproducción asistida no se ha logrado mejorar la tasa de embarazo por fallas en la implantación embrionaria en el endometrio, aproximadamente el 75% de los embriones se pierden en el momento de la implantación. La implantación es un proceso mediante el cual el embrión se adhiere a la superficie luminal del endometrio seguido de la migración

a través del epitelio luminal y la invasión en la capa profunda del endometrio. La implantación se ha considerado como un proceso que implica solamente el embrión y el endometrio, sin embargo estudios recientes muestran que las funciones de las células del cúmulo ooforo también pueden contribuir al proceso (Coughlan C, et al. 2014). La implantación no es un proceso con un punto de partida bien definido, es un proceso gradual que dura varias semanas sin acuerdo universal sobre cuando se ha completado el proceso.

La implantación se considera exitosa cuando existe evidencia ecográfica de un saco gestacional intrauterino. Por el contrario, el fracaso de la implantación se considera cuando no hay evidencia ecográfica de un saco gestacional intrauterino. (He, et al 2013) La tasa de implantación se define como el número de embriones que han producido evidencia ecográfica de un saco gestacional intrauterino por el número total de embriones transferidos a la cavidad uterina. En ciclos de transferencia de embriones la tasa de implantación cuando se transfieren los embriones de día-2 o -3 es de aproximadamente 25%, pero la tasa de implantación cuando se transfieren en día 5 -6 es generalmente más alta, alrededor del 40%.

La relación entre el estímulo mecánico endometrial y la mejora de la implantación se basa en estudios con animales. La primera observación del estímulo del endometrio causado por un raspado endometrial se realizó en cerdos en 1907, se encontró rápida deciduización del endometrio. Dichas observaciones

permitieron asumir que la manipulación del endometrio puede contribuir al éxito de la implantación. (Loeb, 1907)

Los primeros estudios en conejillos de indias demostraron que la lesión endometrial resultó en decidualization y mejoró la receptividad del útero para la implantación. El mismo efecto se observó mediante la inyección de aceite en la cavidad endometrial en ratones. La decidualización inducida por la lesión podría prevenirse mediante la administración de antihistamínicos en el cuerno uterino o por el tratamiento crónico con liberadores de histamina química que produce el agotamiento de los recursos de histamina endógena. (Almog B. et al. 2010)

Durante la curación de la lesión endometrial, varias sustancias son secretadas incluyendo citoquinas y factores de crecimiento tales como el factor inhibidor de la leucemia, la interleucina-11 y factor de crecimiento de tipo IGF1. Estas sustancias podrían facilitar la implantación.

Hay estudios científicos sobre la fisiopatología de la manipulación local del endometrio y la mejora de la implantación. Zhou en 2008 encontró estadísticamente significativo mayor cantidad de macrófagos, células dendríticas (células HLA-DR β CD11c β) y citocinas proinflamatorias, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a), interleucina-15 (IL-15), y la proteína inflamatoria de macrófagos 1B (MIP-1B), en muestras de día 21 endometrial y un efecto estimulante directo del TNF-a, la MIP-1B, IL-15 tras el estímulo del endometrio. Una correlación positiva entre los niveles de los macrófagos, células dendríticas, expresión MIP-1B, y TNF-a de expresión y el resultado del embarazo. (Zhou L. et al 2008, Gnainsky Y. et al

2010). Kalma en 2009 realizó un estudio para investigar la modulación genética, comparando dos grupos de pacientes: un grupo se sometió a dos biopsias endometriales en un ciclo menstrual, y en el grupo de control no se tomó biopsia. En el siguiente ciclo, ambos grupos fueron sometidos a biopsia endometrial en el día 21 del ciclo, seguido por un tratamiento de FIV. Las muestras endometriales del día 21 de cuatro pacientes del grupo de estudio que concibieron se compararon con otras cuatro personas en el grupo de control que no concibieron, encontrando 2 a 10 veces aumento en la expresión de 183 genes en las muestras de endometrio de los pacientes tratados con biopsia. Los genes que se regularon a la alta en las muestras de endometrio de las pacientes tratadas con biopsia incluyen mucina 1 transmembrana (MUC1), cristalina alfa B, apolipoproteína D (APOD), uroplakin Ib (UPIb). Estos genes parecen estar implicados en la preparación del endometrio para la implantación apoyando la hipótesis de que las lesiones locales aumentan la receptividad del endometrio mediante la modulación de la expresión de una variedad de genes. Sus hallazgos sugieren que la lesión endometrial modula la expresión de una amplia variedad de genes. La fosfolipasa A2 es uno de los genes más expresado en las mujeres que se sometieron a una biopsia de endometrio. MUC1 se expresa en el endometrio tanto en las fases proliferativas como secretoras del ciclo. Su expresión se incrementa desde la fase secretora del ciclo y durante todo el embarazo temprano en respuesta al alto nivel sérico de progesterona. También hay un aumento en la concentración de MUC1 en los lavados uterinos de 7 días después del pico de LH. Este es el tiempo en el que se podría esperar que se produzca la implantación. MUC1 representa un

ligando potencial para selectinas que se sabe que se expresa por los blastocistos humanos y que puede tener un papel importante en la adherencia del blastocisto al endometrio. Similar a la fosfolipasa A2, MUC1 también fue uno de los genes más altamente expresado en las mujeres tratadas con biopsia.

La expresión endometrial de genes en ciclos naturales es dinámica y varía según el ciclo. Muchos genes producen al menos un aumento de tres veces entre la fase lútea temprana (día 2 de la fase lútea) y el día de la implantación. La expresión de genes del endometrio en los ciclos naturales y estimulados es diferente. Por ejemplo, la expresión de glicodelina A (GDA) en ciclos de FIV disminuyó por 9,8 veces, mientras que en el ciclo espontáneo aumentó 107 veces. El endometrio en ciclos de FIV está adelantado en 2 a 4 días respecto al ciclo natural. Es posible que el fallo de implantación repetido se relacione con asincronía del endometrio con la etapa de embrión. Zhou et al. postula que el estímulo mecánico endometrial local en ciclo estimulado hormonalmente retrasa el desarrollo endometrial debido a que los procesos de reparación corrigen la asincronía entre el endometrio y la etapa embrionaria.

Otros estudios demuestran la influencia favorable de la lesión local del endometrio. Un alto nivel de citoquinas proinflamatorias endometriales, tales como interleucina-6 (IL-6), factor inhibidor de la leucemia (LIF) y factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), caracterizan la implantación temprana. Estas citoquinas pueden ser secretadas por las células del endometrio, así como por células del sistema inmune que son reclutados para el sitio de implantación. De estas células,

65% a 70% son células asesinas naturales-uterino específicas, que han demostrado ser esenciales para el establecimiento de una decidua adecuada. Un 10% adicional al 20% de los leucocitos deciduales consisten en macrófagos y células dendríticas (DC) que permanecen en la decidua durante todo el embarazo y secretan factores de crecimiento, quimiocinas, citocinas y la regulación de la implantación, la angiogénesis, desarrollo de la placenta y la homeostasis decidual.

Gnainsky en 2010, demostró por primera vez que la biopsia endometrial desencadena una respuesta inflamatoria caracterizada por una afluencia de macrófagos y DCs, así como por un aumento en las citoquinas proinflamatorias. También muestran que la abundancia de estas células y la expresión de citocinas se correlacionan positivamente con el resultado del embarazo. En conjunto, estos hallazgos y la observación anterior del efecto beneficioso de la biopsia para la implantación implican que la respuesta inflamatoria inducida por la lesión facilita la transición de un útero no receptivo en un útero receptivo, una reacción que no tiene lugar en los pacientes que no recibieron dicho tratamiento endometrial.

Es importante tener en cuenta que la reducción en el espesor del endometrio durante la menstruación es principalmente debida a la pérdida de fluido y la contracción de la capa esponjosa, dejando la mayor parte del estroma y aparentemente, las células inmunes incrustadas intactas. La regeneración del endometrio se produce a partir de la capa basal funcional. (Potdar, N. et al. 2012) El análisis de citocinas en las muestras endometriales recuperadas de las pacientes tratadas con biopsia reveló un aumento de la expresión de Gro-a, IL-15,

MIP-1B, y TNF-a con una fuerte correlación entre TNF-a y MIP-1B. Estos resultados implican que en los pacientes tratados con biopsia la expresión de MIP-1B puede ser mediada por TNF-a. Estas dos citocinas se detectan previamente durante el WOI, lo que sugiere el papel de la inflamación en el desarrollo de un endometrio receptivo. Se muestra una correlación positiva entre el aumento de la expresión de TNF-a y MIP-1B después del tratamiento con biopsia endometrial y el resultado del embarazo clínico. (He, et al 2013)

Los macrófagos y las DC que están presentes en el endometrio humano desempeñan un papel en la decidualización y la implantación. Debido a que MIP-1B es responsable de la atracción de estas células inmunes se propone que el aumento de la receptividad del útero después del estímulo mecánico podría estar mediada por células inmunes reclutados por MIP-1B. Además, la presencia de estas células en el endometrio correlacionó positivamente con los embarazos clínicos obtenidos en el tratamiento de FIV posteriores. Estos resultados apoyan fuertemente la hipótesis de que los macrófagos / DCS juegan un papel importante en la preparación de un endometrio receptivo. Los macrófagos y DCS tienen la capacidad de secretar una gran variedad de citocinas / quimiocinas y enzimas que están involucradas en la remodelación tisular y la angiogénesis. Además, estas moléculas pueden actuar posiblemente como mediadores de las células inmunes que potencialmente se dirigen al epitelio luminal, contribuyendo así a la adquisición de receptividad endometrial.

La lesión local del endometrio promueve una respuesta inflamatoria. Las citocinas proinflamatorias como el TNF- α , producido por el endometrio, estimula la secreción de otras citocinas que a su vez, reclutan macrófagos / DC al sitio de la implantación. Estas células inmunes mejoran la reacción inflamatoria y pueden desencadenar mejoras en el epitelio uterino para producir moléculas que interactúan con el blastocisto, facilitando su aposición y la fijación a la pared uterina. Basado en la fuerte correlación de resultados de embarazo con el aumento en la abundancia de macrófagos / DCS y la expresión de citoquinas, se sugiere que la inflamación inducida por estimulación mecánica del endometrio puede facilitar la preparación de un endometrio receptivo en pacientes con TRA con fallo de implantación previa.

CAPITULO III

3. HIPOTESIS

La regeneración endometrial posterior a la estimulación mecánica aumenta el porcentaje de embarazos en ciclos de inseminación intrauterina

CAPITULO IV

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

- Investigar el efecto de la estimulación mecánica del endometrio en los resultados de ciclos de inseminación intrauterina

4.2 Objetivos específicos

- Determinar las características ecográficas del endometrio el día de aplicación de los inductores de la ovulación
- Revisar la tasa de éxito de los ciclos de inseminación intrauterina en nuestro centro previo a la realización de la estimulación endometrial (en el grupo control)
- Documentar que factores contribuyen a lograr el embarazo en pacientes sometidas a estimulación ovárica en ciclos de inseminación intrauterina. (Número de ciclo, número de folículos, edad de la paciente, diagnóstico de infertilidad)
- Analizar las características del semen que influyen en el éxito de los ciclos de inseminación intrauterina (motilidad, concentración espermática, morfología)

CAPÍTULO V

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Diseño de estudio

Se realizará un estudio experimental, longitudinal, comparativo, no ciego y prospectivo

El presente estudio se llevara a cabo en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, pacientes que acudan al Centro de Medicina Reproductiva (CeUMER) con diagnóstico de infertilidad que serán sometidas a estimulación ovárica controlada e inseminación intrauterina.

Se realizarán dos grupos, el grupo control estará conformado por 30 ciclos de pacientes que se les haya realizado inseminación intrauterina en 2015 y que cumplan con los criterios de inclusión, para lo cual se revisaran los expedientes y se tomaran los datos a evaluar. El grupo de estudio lo conformaran 30 ciclos de inseminación intrauterina de pacientes que acepten participar, firmen consentimiento informado y cumplan con los criterios de inclusión.

Al grupo de estudio se le realizará el estímulo mecánico del endometrio el día de la aplicación de la gonadotropina coriónica como desencadenante de la ovulación. El estímulo del

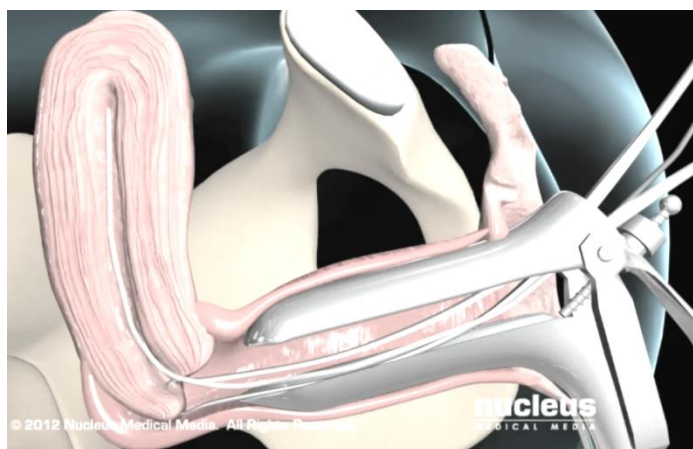


Figura 1

endometrio consiste en colocar vía vaginal una cánula de inseminación tipo Sidney, por el cérvix hasta tocar el fondo uterino y retirarla (Figura 1).

5.2 Criterios de inclusión:

Factor masculino leve

Con o sin estimulación ovárica controlada + Inseminación intrauterina previa

Edad de 20 a 39 años

Infertilidad de cualquier origen candidatas a IIU

5.3 Criterios de exclusión:

Más de 4 inseminaciones intrauterinas en nuestro centro

No candidata a inseminación intrauterina

5.4 Criterios de eliminación:

Que no sea posible dar seguimiento a la paciente por abandono de seguimiento

Que no sea posible la obtención de las variables por falta de reporte en los expedientes

5.5 Variables:

- Edad

- Número de ciclo
- Factor masculino (si o no)
- Causa de infertilidad
- Características del endometrio: grosor en mm, trilaminar si o no.
- Cantidad y tamaño de folículos el día de la aplicación de la gonadotropina coriónica como desencadenante de la ovulación.
- Características del semen: concentración, motilidad, morfología
- Embarazo bioquímico
- Embarazo clínico

5.6 Consideraciones éticas

El presente protocolo está aprobado por el Comité de Ética y Comité de Investigación de la Facultad de Medicina de la UANL y Hospital Universitario “José Eleuterio González” con número de registro GI16-00004

Las pacientes firmaron consentimiento informado previo a la realización del estímulo endometrial. (Anexo 9.1)

5.7 Calculo de muestra para comparación de proporciones

$$n = \frac{(p_1q_1 + p_2q_2)(K)}{(p_1 - p_2)^2}$$

valor P1	0.18
valor Q1	0.82
valor P2	0.48
valor Q2	0.52
valor K	7.9

p1= Proporción esperada de la variable de interes en grupo 1.

p2= Proporción esperada de la variable de interes en grupo 2.

q1= 1-p1 (complementario, sujetos que no tienen la variable de estudio)

q2= 1-p2 (complementario, sujetos que no tienen la variable de estudio)

K= Constante *K* determinada por valores de α y β .

Utilizando una fórmula para prueba de hipótesis y diferencia de dos proporciones o con la proporción de un valor de referencia, con un valor α de 1.96 con nivel de significancia del 95% para dos colas, y un valor $z\beta$ de 0.84 con una potencia de 80%, esperando una diferencia de proporción de embarazo del .3, se obtuvo una muestra de 30 participantes por grupo.

5.8 Análisis Estadístico

El análisis estadístico se realizó con SPSS para Windows versión 20.0 y Microsoft Excel versión 2010. Los datos se describen como rango, media y desviación estándar (para variables numéricas paramétricas); Intervalo, mediana y rango intercuartílico (para variables numéricas no paramétricas); número y porcentaje (para variables categóricas). La diferencia entre 2 grupos independientes se analizó mediante la prueba t de Student (para variables paramétricas numéricas); Prueba U de Mann-Whitney o χ^2 (para variables numéricas no paramétricas); así como el riesgo relativo e intervalo de confianza del 95%. El nivel de significación fue de 0.05.

CAPITULO VI

6. RESULTADOS

Se analizaron 50 ciclos en el presente estudio, a 20 de ellos se les realizó la estimulación mecánica del endometrio y se compararon con 30 ciclos de grupo control (Figura 2). La media de edad de las pacientes en el grupo control fue de 32.2 años vs 33.2 años en el grupo de estudio con un rango de 22 a 39 años. En el grupo control el 66.5% de las pacientes se presentó con infertilidad primaria y el 33.5% con infertilidad secundaria; en el grupo de estudio 75% se presentó con infertilidad primaria y 25% con infertilidad secundaria. En cuanto a las causas de infertilidad en ambos grupos se encontraron el las mismas proporciones, en el

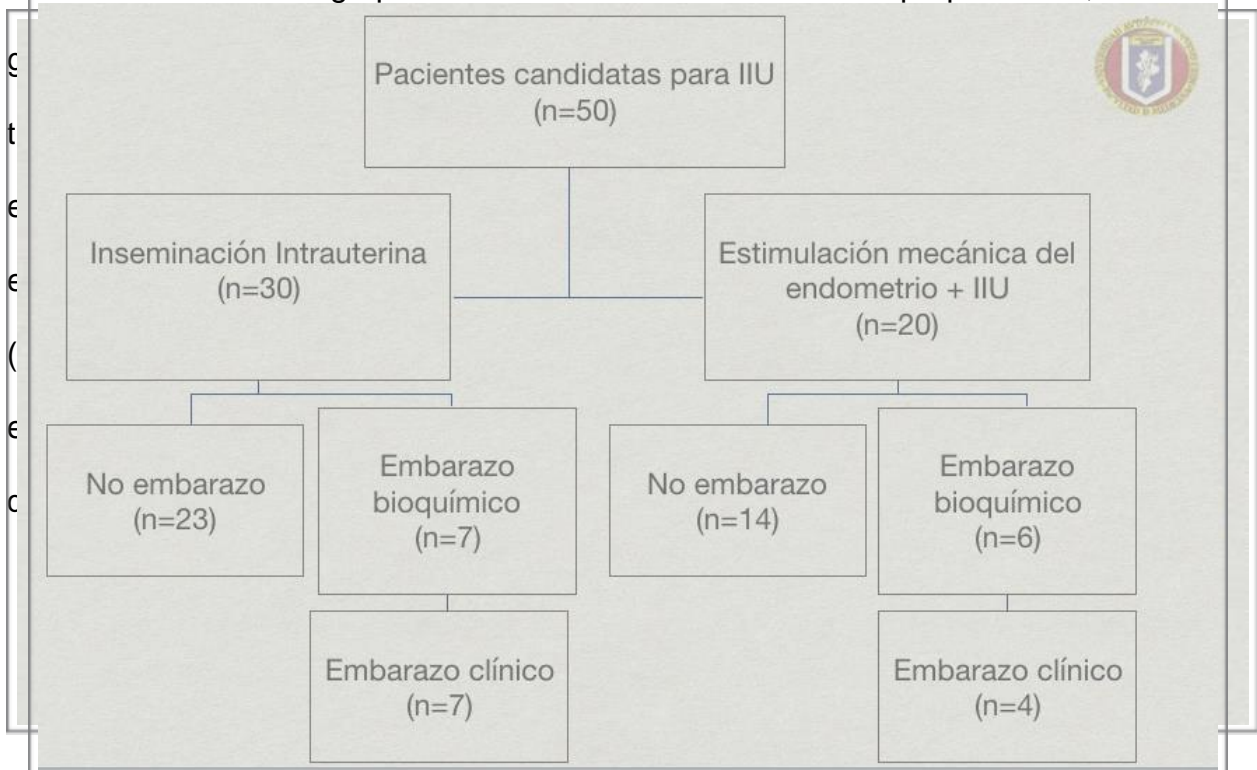


Figura 2. Diagrama de distribución de las participantes

Tabla 1	Grupo control		Grupo de estudio		
Características de las participantes	30		20		P
Edad	32.2	DE + 4.3	33.2	DE + 4.8	0.409
No. de ciclo	1.3	1.3	1.3	1.4	0.614
Infertilidad Primaria	20	66.5%	15	75%	
Infertilidad Secundaria	10	33.5%	5	25%	0.529
Causa de infertilidad					
Fac. Masculino	10	33%	6	30%	
Ovarico	8	27%	6	30%	
Tuboperitoneal	3	10%	4	20%	
Mixto	9	30%	4	20%	
IMC	27	DE + 5.8	27.7	DE + 4.5	0.645

En cuanto a las características del endometrio el día de la aplicación de la hCG como desencadenante de la ovulación el grosor endometrial se encontró con una media de 10.3 mm para el grupo control y ligeramente mayor, 10.6mm para el grupo al que se le realizó la estimulación mecánica del endometrio, (P= 0.533). El número de folículos alcanzados en la estimulación fue una media de 2.6 vs 2.5 en el grupo control vs grupo de estudio (P=0.890) así mismo la media del tamaño de los folículos fue semejante en ambos grupos 18.2mm vs 18mm (P= 0.629) todo esto no se encontró estadísticamente significativo. Con lo que podemos afirmar que ambos grupos eran semejantes en estos factores fundamentales para el objetivo final, obtener un embarazo. (Tabla 2)

Tabla 2	Grupo control		Grupo de estudio		
Características de endometrio y ovario	Media	DE	Media	DE	P
Grosor endometrial (mm)	10.3	1.8	10.6	1.9	0.533
No. de folículos	2.6	1.3	2.5	1.1	0.890
Tamaño de folículos (mm)	18.2	1.7	18	0.9	0.629

En el grupo control de 30 inseminaciones intrauterinas realizadas se logró una tasa de embarazo bioquímico del 23% (n=7) y el mismo número de embarazos clínicos 23% (n=7); mientras que en el grupo de pacientes a las que se les realizó la estimulación mecánica del endometrio se encontró una tasa de embarazo bioquímico del 30% (n=6) y embarazo clínico solo del 20% (n=4). (RR= 1.2 [0.6-2.5] P= 0.599) A pesar de no ser estadísticamente significativo se observa una tendencia a mejorar la tasa de embarazo bioquímico que se podría considerar como tasa de implantación para el grupo en el que se realizó la estimulación mecánica. (Tabla 3, Figura 4)

Tabla 3				
Resultados de embarazo	Grupo control	Grupo de estudio	RR	P
Embarazo bioquímico	7 (23%)	6 (30%)	1.2 (0.6-2.5)	0.599
Embarazo clínico	7 (23%)	4 (20%)	0.9 (0.4-2.1)	1.000



Figura 4. Resultados de embarazo

76.4% para cada grupo, y en cuanto a las formas móviles recuperadas en el grupo control fue de 25.4 millones vs 30.3 millones para el grupo de estudio. Todas las capacitaciones espermáticas se encontraban en parámetros aceptables para considerarse candidatos a realizar una inseminación intrauterina. (Tabla 4) Ninguno de estos factores se encontró asociado con mejoría en la tasa de embarazo ya que estos valores se encontraron en parámetros de normalidad.

Tabla 4	Grupo control		Grupo de estudio	
	Media	Rango	Media	Rango
Concentración total (M/ml)	49.8	6-113	55.4	9.4-93
Motilidad (%)	71.9	84-98	76.4	15 - 90
Formas móviles recuperadas (M)	25.4	2.5 -79	30.3	1-64

Al comparar los ciclos de las pacientes que si lograron el embarazo se encontró que en el grupo control el IMC de las pacientes que si lograron el embarazo tuvo una media de 23.4 mientras que las que no se embarazaron tuvieron un IMC de 28.1 es decir se encontraban en sobrepeso, contrariamente a lo que se encontró en el grupo al que se realizó la estimulación mecánica del endometrio en donde las que si lograron el embarazo tuvieron un IMC de 30.1 considerado como obesidad y las que no se embarazaron tuvieron menor IMC con una media de 26.7. Con lo que podríamos proponer que el estímulo mecánico del endometrio podría beneficiar a las pacientes con sobrepeso/ obesidad a mejorar la receptividad de su endometrio teniendo mayores posibilidades de lograr un embarazo. (Tabla 5)

No se encontró diferencias estadísticamente significativas en el grosor endometrial medido en ambos grupos de estudio ni en el grupo de pacientes que tuvieron embarazo. Sin embargo es importante señalar que en ambos grupos el grosor medio del endometrio se encontraba trilaminar y de tamaño favorable para

Tabla 5 Comparación de grupos	Grupo control		Grupo de estudio	
	Embarazo	NO	Embarazo	NO
Edad	32.2	32.2	33.6	33.0
IMC	23.4	28.1	30.1	26.7
Grosor endometrial (mm)	11.1	10	10	10.8
No. de folículos	9.1	9.7	9.1	9.7
Tamaño de folículos (mm)	18.7	17.6	18.2	17.7
Dosis de Menotropinas	1155 IU	1170 IU	1275	1192.0
Día de inseminación	13	15.4	13.6	13.5

el embarazo. (Tabla 5)

La media del número de folículos alcanzados en la estimulación ovárica fue de 2.1 para las pacientes que si lograron embarazarse en ambos grupos, mientras que para las que no se embarazaron la media fue de 2.7 folículos, con lo que podría esperarse que al tener mayor número de folículos aumentaría la posibilidad de embarazo sin embargo esto no se demostró en este estudio. No se encontró estadísticamente significativo ($P=0.98$) (Tabla 5)

Se encontró que la dosis de menotropinas utilizadas para las pacientes que si lograron el embarazo fue menor en comparación con las que no se embarazaron, en el grupo control 1155 UI vs 1275 UI del grupo de estimulación mecánica, comparadas con las que no lograron el embarazo del grupo control 1420 UI vs 1483 UI del grupo de estudio. ($P= 0.76$) Esto se ve reflejado en el mayor número de folículos alcanzados para los grupos que no lograron el embarazo y podría hablarnos del algún otro factor involucrado en la causa de infertilidad. (Tabla 5) No hubo diferencias en cuanto el día en que se llevo a cabo la inseminación intrauterina, para el grupo control las pacientes que si lograron embarazarse la IIU fue el día 13 y día 13.6 para grupo de estimulación mecánica del endometrio (Tabla 5)

En cuanto al número de ciclo en el que se logró el embarazo, en el grupo control ($n=30$) 22 pacientes era su primer ciclo de EOC para IIU y de ellas 6 lograron el embarazo (27.2%), 6 pacientes estaban en su segundo ciclo y 2 en su tercer ciclo, de ellas una logro el embarazo (50%). El tasa de embarazo total del

Tabla 6	Grupo control		Grupo de estudio	
Numero de ciclo	Total	Embarzo	Total	Embarzo
1	22	6	16	5
2	6	0	3	0
3	2	1	0	0
4	0	0	1	1

grupo control fue del 23.3%. Para el grupo de pacientes a las que se les realizó la

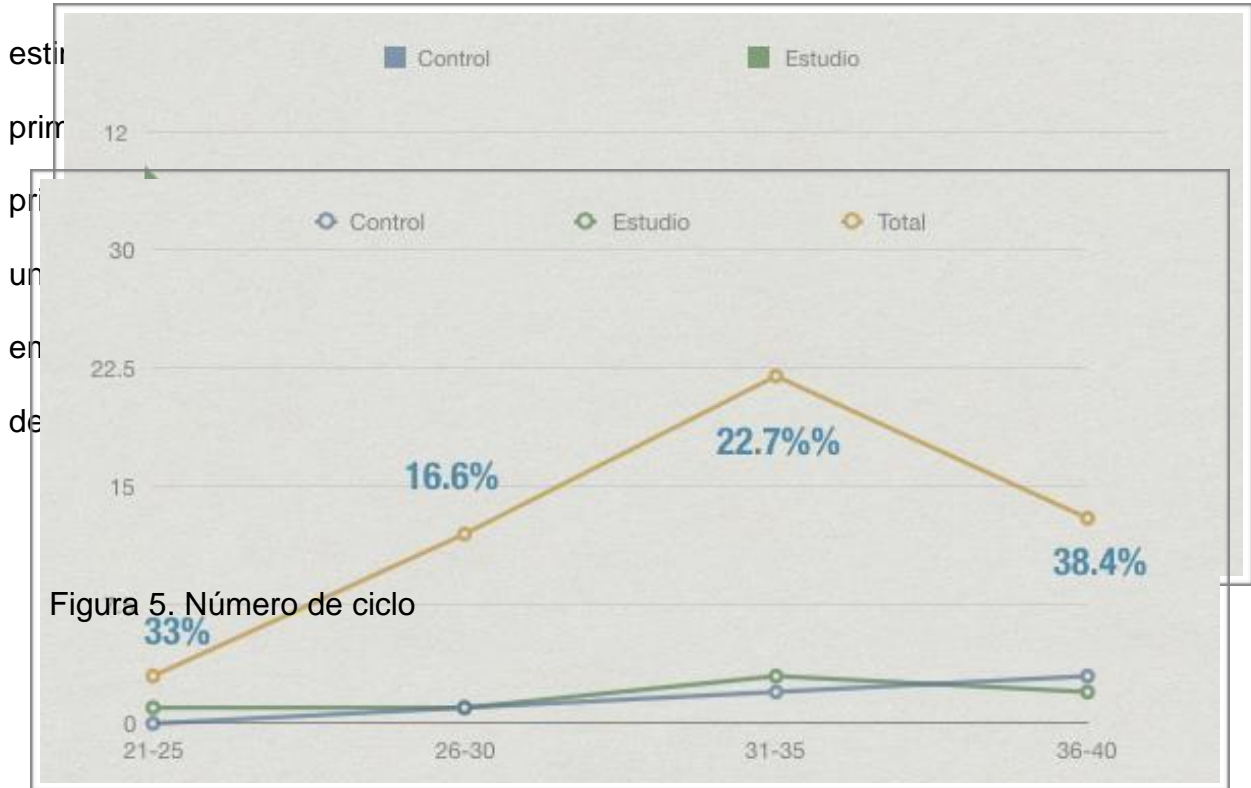


Figura 6. Distribución de embarazo por grupo de edad.

Al revisar los resultados de éxito en lograr un embarazo por grupo de edad encontramos que en total el grupo de edad comprendido entre los 31 a 35 años fue el de mayor proporción de pacientes, sin embargo de ellas solo el 22.7% lograron el embarazo; las pacientes del grupo de edad de 36 a 40 años lograron el embarazo el 38.4%.

CAPITULO VII

7. DISCUSIÓN

En nuestro estudio encontramos una tendencia a mejorar las tasas de implantación al realizar estimulación mecánica del endometrio con un RR de 1.2 (IC 95%, 0.6 - 2.5) a pesar de no ser estadísticamente significativo ($P=0.59$). En estudios previos que se han realizado se apoya el uso de éste procedimiento fácil de realizar como S. Lensen en 2016 realizó una encuesta transversal a 143 centros públicos y privados de atención de la fecundidad en Australia, Nueva Zelanda y Reino Unido y se encontró que el 83% de los clínicos promueven el estímulo mecánico endometrial antes de la FIV, de éstos, el 92% recomienda el raspado del endometrio a mujeres con falla de implantación recurrente (RIF) y el 3.6% lo recomienda a las mujeres que se realizaran IIU o parejas que tratan de concebir de forma natural. (Lensen, S. et al. 2016)

La mas reciente revisión de Cochrane (2016) para evaluar la efectividad y la seguridad de la lesión endometrial intencional en mujeres subfértiles y en parejas que intentan concebir mediante relaciones sexuales o inseminación intrauterina que incluyó nueve ensayos, con un total de 1512 mujeres; en siete estudios las

mujeres fueron sometidas a IIU y en dos estudios las mujeres estaban tratando de concebir mediante relaciones sexuales.

Cuando se comparó la estimulación endometrial intencional versus ninguna intervención o un procedimiento simulado no se sabe con certeza si la lesión endometrial mejora la tasa de nacido vivo o embarazo en curso, ya que la calidad de la evidencia evaluada fue muy baja (RR 2.22, IC del 95% 1.56 a 3.15). El estímulo endometrial pueden mejorar las tasas de embarazo clínico, pero la evidencia es de baja calidad (RR 1.98, IC del 95%: 1.51 a 2.58). El dolor experimentado por las participantes fue de 6/10 en una escala analógica visual de 0-10 (VAS) (DE= 1.5). (Cochrane 2016) Sin embargo, sólo un estudio de esta revisión informó este resultado, en nuestro estudio no se evaluó este parámetro sin embargo en general es aceptado y bien tolerado por las pacientes. En esta misma revisión Cochrane se evaluó el momento de la estimulación endometrial, cuando se realizó en el ciclo anterior a la IIU en comparación con el mismo ciclo que la IIU, no hubo evidencia de una diferencia en la tasa de embarazos en curso (RR 0.65; IC del 95%: 0.37 a 1.16) o tasa de embarazo clínico (RR 0.82, IC del 95%: 0.50 a 1.36). En nuestro estudio se realizó el procedimiento en el mismo ciclo encontrando resultados semejantes a los reportados en esta revisión. Los resultados de los estudios incluidos en ésta revisión sugieren un efecto beneficioso de la lesión endometrial en la posibilidad de quedar embarazada, pero los estudios están asociados con muchas limitaciones significativas. Por lo tanto, no es posible decir con seguridad si la estimulación endometrial puede aumentar la probabilidad de embarazo.

En cuanto a nuestra hipótesis de que el estímulo mecánico endometrial mejora las tasas de implantación la evidencia es inconsistente, en una revisión de la literatura de Nikoletta Panagiotopoulou y col. (2015) en donde se realizó este procedimiento a pacientes con falla recurrente en la implantación candidatas a FIV no encontró pruebas suficientes para apoyar la seguridad y la efectividad de la lesión endometrial en el ciclo que precede a TRA para las mujeres con fracasos recurrentes de implantación. (Panagiotopoulou, N. et al 2015) Respecto a ciclos de pacientes candidatas a inseminación intrauterina Waleed El-Khayat (2015) en comparó el efecto de la histeroscopia con estímulo mecánico del endometrio vs histeroscopia sin estímulo endometrial en 332 pacientes y encontró que no hubo diferencias significativas en la tasa de embarazo clínico (13.8% vs 12%; RR 1.15; IC del 95% 0.66-2.01, $p=0.62$). (El-Khayat, W. et al 2015). Lena Dain y colaboradores (2014) evaluaron el efecto de la estimulación mecánica del endometrio en receptoras de ovodonación en 737 ciclos, no se demostró un efecto positivo del estímulo mecánico del endometrio en el logro del embarazo en los ciclos de donación de óvulos, pero se observó una tendencia a la mejoría cuando se realizó después de cuatro fracasos de implantación. (Dain. L. et al. 2014)

Se ha comprobado la efectividad de la estimulación mecánica en el mismo ciclo en el que se lleva a cabo la inseminación con aumento en la tasa de embarazo bioquímico y clínico, como en el caso de nuestro estudio, Ahmed M en 2016 realizó un estudio con 344 pacientes en las que la tasa de embarazo

bioquímico fue del 23.66% en el grupo de estudio vs 10.85% en el grupo control (P=0.002) así como 18.9% de embarazo clínico en el grupo de estudio vs 7.42% del grupo control (P=0.003) siendo ambos estadísticamente significativos, aunque los resultados de nuestro estudio no son fuertemente estadísticamente significativos se logra observar esta tendencia hacia la mejoría en el embarazo, quizá con una muestra de mayor tamaño como éste ultimo estudio mencionado lograría demostrar fuertemente el potencial beneficio que un sencillo y económico procedimiento podría tener al lograr el objetivo final de lograr un embarazo en las pacientes con infertilidad.

CAPITULO VIII

8. CONCLUSIÓN

- La estimulación mecánica del endometrio parece mejorar los resultados en los ciclos de inseminación intrauterina en función de mejorar la tasa de embarazos bioquímicos. Sin embargo se necesita estudios con mayor numero de pacientes para confirmar estos hallazgos.
- No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las características ecográficas del endometrio el día de aplicación de los inductores de la ovulación en las pacientes que lograron el embarazo comparadas con las que no se embarazaron.
- La tasa de éxito de los ciclos de inseminación intrauterina en nuestro centro previo a la realización de la estimulación endometrial (en el grupo control) fue del 23% para embarazo bioquímico y clínico. En el grupo al que se le realizó la

estimulación mecánica el embarazo bioquímico se presentó en 30% y 20% de embarazo clínico.

- Se encontró que las pacientes que lograron el embarazo mayormente se encontraban en su primer ciclo de estimulación ovárica para inseminación intrauterina, siendo éste, el primer ciclo de estimulación un factor que otorga mayor probabilidad de embarazo. Del resto de los factores estudiados no se encontró que contribuyan a lograr el embarazo en pacientes sometidas a estimulación ovárica en ciclos de inseminación intrauterina como el número de folículos, edad de la paciente, diagnóstico de infertilidad)
- Las características del semen como motilidad, concentración espermática y formas móviles recuperadas postcapacitación espermática ninguno de estos factores se encontró asociado con mejoría en la tasa de embarazo, todos estos factores se encontraron en valores en parámetros de normalidad.

CAPITULO IX

9. ANEXOS

9.1 Carta de Consentimiento informado

CAPITULO X

10. BIBLOGRAFÍA

Almog, B., Shalom-Paz, E., Dufort, D., & Tulandi, T. (2010). Promoting implantation by local injury to the endometrium. *Fertility and Sterility*, 94(6), 2026–2029. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.12.075>

Bahaa Eldin, A. M., Abdelmaabud, K. H., Laban, M., Hassanin, A. S., Tharwat, A. A., Aly, T. R., ... Abdelhady, I. (2016). Endometrial Injury May Increase the Pregnancy Rate in Patients Undergoing Intrauterine Insemination: An Interventional Randomized Clinical Trial. *Reproductive Sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, 23(10), 1326–31. <http://doi.org/10.1177/1933719116638191>

Coughlan, C., Ledger, W., Wang, Q., Liu, F., Demirel, A., Gurgan, T., ... Li, T. C. (2014). Recurrent implantation failure: Definition and management. *Reproductive BioMedicine Online*, 28(1), 14–38. <http://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.08.011>

Dain, L., Ojha, K., Bider, D., Levron, J., Zinchenko, V., Walster, S., & Dirnfeld, M. (2014). Effect of local endometrial injury on pregnancy outcomes in ovum donation cycles. *Fertility and Sterility*, 102(4), 1048–1054. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.06.044>

El-Khayat, W., Elsadek, M., & Saber, W. (2015). Comparing the effect of office hysteroscopy with endometrial scratch versus office hysteroscopy on intrauterine insemination outcome: A randomized controlled trial. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*, 194, 96–100. <http://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.08.025>

Fatemi, H. M., & Popovic-Todorovic, B. (2013). Implantation in assisted reproduction: A look at endometrial receptivity. *Reproductive BioMedicine Online*, 27(5), 530–538. <http://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.05.018>

Gnainsky, Y., Granot, I., Aldo, P. B., Barash, A., Or, Y., Schechtman, E., ... Dekel, N. (2010). Local injury of the endometrium induces an inflammatory response that promotes successful implantation. *Fertility and Sterility*, 94(6), 2030–2036. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.02.022>

He, C., Uiterweer, E. D. P., Heijnen, C. J., & Macklon, N. S. (2013). In-vitro model systems for the study of human embryo – endometrium interactions. *Reproductive BioMedicine Online*, 27(5), 461–476. <http://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.08.002>

Lensen, S. F., Manders, M., Nastri, C. O., Gibreel, A., Martins, W. P., Templer, G. E., & Farquhar, C. (2016). Endometrial injury for pregnancy following sexual

intercourse or intrauterine insemination. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016(6). <http://doi.org/10.1002/14651858.CD011424.pub2>

Lensen, S., Sadler, L., & Farquhar, C. (2016). Endometrial scratching for subfertility: Everyone's doing it. *Human Reproduction*, 31(6), 1241–1244. <http://doi.org/10.1093/humrep/dew053>

Nastri, C. O., Gibreel, A., Raine-Fenning, N., Maheshwari, A., Ferriani, R. a, Bhattacharya, S., & Martins, W. P. (2012). Endometrial injury in women undergoing assisted reproductive techniques. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7(3), CD009517. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD009517.pub2>

Panagiotopoulou, N., Karavolos, S., & Choudhary, M. (2015). Endometrial injury prior to assisted reproductive techniques for recurrent implantation failure : a systematic literature review. *European Journal of Obstetrics and Gynecology*, 193, 27–33. <http://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.06.026>

Potdar, N., Gelbaya, T., & Nardo, L. G. (2012). Endometrial injury to overcome recurrent embryo implantation failure: A systematic review and meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online*, 25(6), 561–571. <http://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.08.005>

Zhou, L., Li, R., Wang, R., Huang, H. X., & Zhong, K. (2008). Local injury to the endometrium in controlled ovarian hyperstimulation cycles improves implantation

rates. Fertility and Sterility, 89(5), 1166–1176.

<http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.05.064>

CAPÍTULO XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Patricia Lemini Camarillo

Candidata para el Grado de
Subespecialista en Biología de la Reproducción Humana

Tesis: EFECTO DE LA ESTIMULACIÓN MECÁNICA DEL ENDOMETRIO EN LOS
RESULTADOS DE CICLOS DE INSEMINACIÓN INTRAUTERINA

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Nacida en Saltillo, Coahuila el 30 de Agosto de 1986, hija de Patricia Camarillo Martínez y Jesús Lemini Camacho

Educación: Egresada de la Universidad Autónoma de Coahuila, grado obtenido Médico General en 2010.

Egresada de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado obtenido Especialista en Ginecología y Obstetricia en 2015