

El comité editorial encargará al especialista la realización de una publicación original sobre un tema determinado. La revisión tiene como finalidad examinar la bibliografía publicada y situarla en cierta perspectiva. El artículo sintetizará los resultados y conclusiones de las publicaciones sobre el tópico encargado. Mantendrá el siguiente ordenamiento: título de la revisión, autor/es (apellido y nombre, lugar de trabajo, dirección de correo electrónico del contacto), resumen (en castellano y en inglés) y palabras claves.

Las citas bibliográficas deben presentar la estructura detallada previamente en trabajos originales, y numeradas según aparición en el texto. Las tablas, cuadros y figuras deberán llevar el epígrafe correspondiente y deberán ir adecuadamente referenciados en el texto; si es necesario, el autor especificará en qué parte del texto deben ir intercalados. En todos los casos el envío de trabajos, comentarios y publicaciones deberá hacerse por correo electrónico a la dirección de la secretaria de SAMeR: info@samer.org.ar

Histeroscopia y fertilización asistida: ¿Hay que esperar a la falla reiterada de implantación?

Germán Van Thillo

Médico Ginecólogo, Especialista en Medicina Reproductiva.

Reproducción 2013;28.22-26

Resumen

La implantación embrionaria depende básicamente del potencial embrionario, del útero y de factores combinados. Claramente úteros o cavidades endometriales que presentan patología significativa como ser pólipos, miomas submucosos, sinequias y demás, en los estudios básicos, requerirán de tratamiento, y normalmente suele ser histeroscópico. La falla reiterada de implantación embrionaria en ciclos de fertilización asistida (FA) es otra indicación de evaluación histeroscópica. Ya desde hace unos años se ha observado, y ahora ha cobrado nuevo impulso, que la sola realización de histeroscopia diagnóstica con o sin biopsia de endometrio aumenta la tasa de implantación, embarazo y nacido vivo en el subsiguiente ciclo de FA.

Palabras claves. *Implantación, patología uterina, falla implantación, histeroscopia, biopsia de endometrio, tasa implantación.*

Introducción

Los ciclos de FA resultan tratamientos de un alto costo a nivel físico, emocional y económico, y presentan en términos absolutos una baja eficiencia, ya que sin discriminar edades, los resultados globales rondan el 30%.¹ La falla de implantación

puede darse por calidad embrionaria (morfológica, genética, metabólica, etc), la receptividad endometrial, factores combinados concurrentes (presencia de hidrosalpinx, por ejemplo), pero muchas veces permanece inexplicada o inexplicable a la luz de los métodos disponibles hoy en día.² Dicho esto, y a los propósitos de esta presentación, diremos pues que el endometrio y el útero no deben ser subestimados.

A pesar de que la histeroscopia se considera el *gold standard* para la evaluación de la cavidad uterina, la OMS recomienda para la evaluación del útero en mujeres infértiles solamente la histerosalpingografía (HSG), aludiendo que permite además evaluar las trompas.³ A su vez, solo recomienda el uso de la histeroscopia cuando la clínica o los estudios complementarios como la eco transvaginal (ECO-TV), la HSG o la histerosonografía sugieren patología uterina, o en casos de fallas reiteradas de implantación.^{3,4} La histeroscopia, sin embargo, permite una más adecuada, detallada y aumentada visualización directa de la cavidad uterina con el potencial de tratar en el mismo acto la patología subyacente.

Ningún especialista en medicina reproductiva dudaría en proceder a realizar una histeroscopia confirmatoria y terapéutica previa a una inducción ovulatoria para coito programado, inseminación intrauterina o FA en caso de sospecha clínica o diagnóstico por imágenes de pólipo uterino, mioma submucoso, sinequia, malformación ute-

Correspondencia: Germán Van Thillo
E-mail: deptogineco@cemic.edu.ar

rina, hiperplasia o endometritis. Aun así en los casos en que todas estas investigaciones resultan normales, se han detectado hallazgos intrauterinos más sutiles pero significativos en un rango del 18-50%, en pacientes candidatas a FIV sometidas a histeroscopia.⁵

Así pues diremos que el uso de la histeroscopia en medicina reproductiva tiene 3 enfoques: 1) sospecha de patología intrauterina por ECO-TV, HSG, histerosonografía, 2) fallas reiteradas de FIV a pesar de la “normalidad” de los estudios previamente mencionados, y 3) empleo rutinario para toda paciente que consulta por fertilidad.

Cuando la histeroscopia se hace mandatoria

Existen causas claramente definidas y generalmente diagnosticables a priori (en buenas manos), mediante los estudios complementarios por imágenes, ya sea HSG, ECO-TV o histerosonografía, que se sabe disminuyen las tasas de implantación y/o aumentan las de abortos espontáneos del 1^{er} o 2^{do} trimestre. Éstas no son el objetivo fundamental de este análisis, puesto que una vez identificadas (cosa que idealmente debería ocurrir previo a cualquier ciclo de FA) serían tratadas por cualquiera que se dedique a reproducción humana. Pero igualmente cabe mencionarlas.

Malformaciones uterinas

La mayoría de las alteraciones anatómicas uterinas tienen que ver con defectos de fusión. En un estudio caso control se determinó que una mutación de los genes HoxA10 y HoxA11 podría tener una relación causal con este tipo de alteraciones.⁶ Asimismo, estos genes han sido identificados como posibles reguladores del desarrollo endometrial en preparación para la implantación embrionaria.⁷

El septo uterino es la más frecuente de las anomalías estructurales uterinas. Éstos pueden, por la distorsión de la cavidad, la mala irrigación del tabique o los hallazgos descritos en el párrafo suprayacente, ser causas de falla reiterada de implantación (FRI), abortos tempranos y tardíos. En estos casos la metroplastia uterina transhisteroscópica, previo a la realización de un ciclo de FIV/ICSI, ha redun-

dado en resultados significativamente superiores, como así también en una reducción de la tasa de abortos del 80 al 30%.⁸ En el caso de los úteros bicornes, el mayor riesgo no es la falla de implantación, sino el aborto tardío y partos prematuros.

Miomas submucosos

Por tratarse de un análisis centrado en la histeroscopia en relación a la FA, se comenta solamente aquellos cuadros de miomatosis pasibles de solución transhisteroscópica y que se saben son, de todas las localizaciones, las que más afectan la tasa de implantación. Los mecanismos por los cuales estos miomas submucosos pueden afectar la implantación embrionaria son múltiples y perfectamente coexistentes, incluyendo: aumento de la contractilidad uterina, alteración del perfil de citoquinas, vascularización anormal e inflamación endometrial crónica.⁹

Revisiones sistemáticas y metaanálisis de la literatura han concluido que las pacientes estériles con miomas submucosos tienen disminuidas sus chances de embarazo luego de FA en comparación con pacientes estériles de similares características epidemiológicas con la sola excepción de la presencia de miomas submucosos;¹⁰ y la resección histeroscópica de los mismos duplicaba la tasa acumulativa de embarazo clínico en pacientes con esterilidad primaria sin causa aparente.¹¹

Pólipos endometriales

La resección de pólipos endometriales, en especial de aquellos mayores a 1 cm, se ha visto que mejora las tasas de implantación, de embarazo y de nacido vivo, tanto en ciclos de concepción natural, como en ciclos de inseminación intrarutina y de FIV.¹² Curiosamente se ha notado también que el impacto era mayor cuando el pólipo se encontraba en la unión útero-tubaria.¹²

Sinequias uterinas

Las adherencias intrauterinas, secuelas cicatrizales producto generalmente de legrados uterinos agresivos en el contexto de abortos, restos placentarios, endometritis etc, pueden interferir con el proceso de adhesión del embrión a la superficie luminal del endometrio. La corrección histeroscópica de estas situaciones, y la prevención de la reformación de las mismas mediante el uso de son-

das Foley endocavitarias, DIU, estrógenos a altas dosis y demás se han demostrado beneficiosos en la tasa de implantación y embarazo evolutivo.¹³

Falla reiterada de Implatación sin patología uterina aparente: El rol de la histeroscopia

La falla reiterada de implantación (FRI) puede definirse como el fracaso en el logro de embarazo luego de transferir al menos 4 embriones de buena calidad en un mínimo de tres ciclos ya sean frescos o criopreservados en mujeres menores de 40 años.¹⁴ De esta manera se busca excluir causas relacionadas a una mala calidad ovocitaria, generalmente ligada a bajas respuestas ováricas de la mano de una mayor edad de las pacientes: señalan que consideran que la “falla reiterada de implantación” es un grupo específico dentro de la “falla reiterada de FIV”.

En casos de FRI, según la definición del párrafo suprayacente, se torna mandatario realizar una histeroscopia diagnóstica y eventualmente terapéutica, ya que en estos casos en que los estudios de imágenes en la evaluación de la mujer infértil no revelan patología, se han detectado anomalías a nivel endometrial en un rango que va del 18 al 50%.⁵

En un estudio prospectivo observacional en el cual se evaluaron histeroscópicamente a 55 pacientes que habían tenido 2 fallas reiteradas de implantación habiéndose transferido 2 embriones de buena calidad y hallazgos uterinos normales por HSG, se detectó patología en 25 (45%). Los hallazgos fueron: pólipos en 10 casos, endometritis en 7, adherencias en 6, y miomas submucosos en 2. Tras la corrección de la patología, las pacientes se sometieron a un tercer ciclo de FIV lográndose una tasa de embarazo del 50% vs 20% en el grupo con hallazgos histeroscópicos normales, y la tasa de implantación fue del 19 vs 6% respectivamente. Como conclusión, la incidencia de patología uterina subdiagnosticada en pacientes con falla reiterada de implantación es alta, y cuando los hallazgos uterinos son normales la falla es más probable que obedezca a otras causas.¹⁵

Otro estudio de mayor casuística fue el realizado prospectivamente y en forma randomizada

por Demiroglu y Gurgan.¹⁶ En este caso 421 pacientes con 2 o más fallas de FIV/ICSI previas fueron randomizadas a realizar histeroscopia ambulatoria por consultorio (n=210) vs no-histeroscopia (n=211). En el grupo sometido a histeroscopia se encontró patología en 56 pacientes (27%); siendo los hallazgos: pólipo endometrial en 33, adherencias endometriales leves y laxas en 18, y adherencias cervicales en 5. Habiendo sido todas corregidas en el mismo acto operatorio, y sometidas a un nuevo ciclo de FA, las tasas de embarazo para el grupo de no-histeroscopia fue del 22% vs 33% para el grupo con histeroscopia normal, y 30% para el grupo tratado histeroscópicamente, siendo las diferencias entre el grupo 1 y ambos subgrupos de histeroscopia estadísticamente significativas.

Un trabajo muy similar, pero más grande aun, evaluó 520 pacientes con fallas reiteradas de implantación. De las 255 pacientes randomizadas a realizar la histeroscopia, 97 (38%) presentaron algún tipo de patología: pólipo endometrial (n=34), estenosis cervical (n=30), hiperplasia endometrial (n=12), sinequia (n=12), septum (n=8) y mioma en 1. Las tasas de embarazo en el subsiguiente ciclo de FA fueron para el grupo de no intervención 26%, el grupo con cavidad uterina normal 44%, y el grupo operado 40%.¹⁷

Entre los hallazgos histeroscópicos frecuentes en pacientes con FRI, se encuentra la endometritis crónica. Se han reportado hallazgos en pacientes previo a la realización aun del primer ciclo de FIV/ICSI del 11,5%, y el mismo asciende hasta un 42% en casos de FRI. El diagnóstico no siempre es fácil, y requiere de técnicas de inmunohistoquímica para células plasmáticas CD138, ya que el hallazgo de infiltrado leucocitario forma parte del proceso de regeneración y remodelación tisular normalmente. En estos casos el tratamiento antibiótico (si bien se impone), resulta de poca eficacia, ya que no suele aislarse un germen normalmente.¹⁸

Como conclusiones, toda paciente con falla reiterada de implantación debe ser sometida a una histeroscopia diagnóstica y eventualmente terapéutica, ya que aproximadamente 20-30% tendrán un hallazgo subdiagnosticado, pasible de ser tratado, y mejorar significativamente sus probabilidades de embarazo en un ciclo siguiente.

Ahora bien, si la FA es algo tan demandante

en costos a todo nivel, y el hallazgo de patología subdiagnosticada a nivel endometrial/endocavitario tiene una frecuencia nada despreciable, ¿no habrá que plantearse realizar la pesquisa por este método antes del ciclo de FIV?

¿Histeroscopia como diagnóstico y tratamiento previo a la FA?

En un estudio prospectivo randomizado realizado por Shawki y col,¹⁹ randomizaron 215 pacientes que requerían ICSI por primera vez y que se descartaba a priori patología uterina por ausencia de sintomatología, hallazgos de estudios uterinos por HSG y ecografía transvaginal normales y falta de antecedentes de maniobras/cirugías uterinas. Ciento diez pacientes fueron sometidas a ICSI sin histeroscopia previa, y 105 realizaron histeroscopia ambulatoria en consultorio con microhisteroscopia de 3,5 mm. En este grupo, 35 pacientes (33,3%) presentaron algún hallazgo patológico no sospechado previamente. Los hallazgos fueron los siguientes: 70 pacientes, como dijimos, tuvieron una cavidad uterina normal (66,6%); de los hallazgos anormales las patologías fueron: a) pólipo endometrial (1,5-2 cms) en 11 casos (32,4%), b) mioma submucoso (todos grado 0, con 1,5-2 cc en su proyección endometrial) en 4 casos (11,4%), c) adherencia intrauterina, en 4 casos (11,4%), d) endometrio polipoide en 7 casos (20%), e) septo uterino en un caso (2,8%), f) endometritis en 2 casos (5,7%), g) hiperplasia de endometrio en 3 casos (8,5%), h) endometrio atrófico en 2 casos (5,7%), y finalmente, i) restos antiguos retenidos de embarazo, 1 caso (2,8%). Se logró la mayor tasa de embarazo en el grupo sometido a histeroscopia en el que se pudo diagnosticar patología endocavitaria y eventualmente tratar la misma previo al ciclo de FA. Los resultados de tasas de embarazo fueron: para el grupo no explorado 27,2%, aquellas con histeroscopia normal 35,7%, y las tratadas vía histeroscópica por la patología hallada 42,8%.

Lo más interesante de este trabajo no es lo obvio o lo que a priori uno podría pensar: -que las pacientes con patología endocavitaria se beneficien del tratamiento de la misma- sino el hecho de que las pacientes sometidas a histeroscopia, pero

sin patología, presentaban tasas de embarazo superiores al grupo no estudiado por histeroscopia, y relativamente similares a aquellas con hallazgo y tratadas. Esto nos lleva a hablar de la inducción un “ambiente favorable” para la implantación de inducido por el “trauma endometrial” en el ciclo precedente a la FA.

Una revisión muy extensa y metaanálisis al respecto fue realizado recientemente por Neelam Poddar.²⁰ Se incluyeron en el estudio todos los trabajos en los que se realizó histeroscopia y/o biopsia/raspado endometrial (*scratch*) vs no-intervención en el ciclo precedente a la estimulación para FA, en pacientes con antecedentes de FRI. Se evaluaron 7 trabajos, 4 randomizados y 3 no randomizados, con un total de 2.062 pacientes, y se demostró que la injuria endometrial inducida en el ciclo precedente a la FA tiene 70% más probabilidades de resultar en un embarazo clínico que aquellas pacientes no intervenidas. La tasa de embarazo clínico fue significativamente superior en el grupo de histeroscopia vs no intervención (36,5% vs 24,55; RR 1,51; 95% IC 1,30-1,75). Asimismo, la tasa de embarazo fue significativamente mayor en el grupo de biopsia de endometrio que en el grupo control (38,1% vs 18,4%; RR2,32, 95% IC 1,72-3,31). La tasa de embarazo clínico para el grupo combinado de histeroscopia y biopsia de endometrio también fue significativamente mayor que el grupo no intervenido (36,8% vs 23,1%; RR 1,71, 95% CI 1,44-2,02). No se reportaron complicaciones ni infecciones.

Cuáles son los mecanismos para que estos hallazgos se produzcan, no se sabe a ciencia cierta. Todos los autores postulan que: o el estímulo cervical, o el endometrial, estimula el “diálogo” molecular entre el embrión preimplantatorio y el endometrio, que implica conexiones entre la matriz extracelular y celular, y de célula a célula, mediado por moléculas de adhesión, factores de crecimiento, citoquinas, chemoquinas, proteínas moduladoras, enzimas, hormonas, prostaglandinas y la creación del fenómeno de transformación de la membrana plasmática. La irrigación de la cavidad por solución salina durante la histeroscopia podría tener un efecto favorable en pacientes con procesos tubarios o uterinos de infertilidad, o podría remover sustancias nocivas, moléculas glicoproteicas antiadhesivas. La “lesión” endo-

metrial podría llevar a un proceso inflamatorio-reparativo con secreción masiva de citoquinas, factores de crecimiento, LIF, interleuquina II, factor de crecimiento tipo factor de crecimiento epidérmico ligado a la heparian, llevando a un rápido crecimiento endometrial y decidualización.¹⁸

Como fuere, el beneficio potencial de este procedimiento simple, de relativo bajo costo e ínfimo riesgo de complicación, podría balancear el enorme “costo” en todo sentido de una falla de implantación. Quedan aún varios factores a determinar: si histeroscopia sola vs biopsia sola, o ambas cosas; fase ideal del ciclo a realizarla, etc.

Referencias

1. Bouwmans CA, Linsten BM, Eijkemans MJ, Habbema JD, Braat DD, Hakkart L. A detailed analysis of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2008;89(2):331-341.
2. Fatemi HM, Kasius JC, Timmermans A, van Disseldorp J, Fauser BC, Devroey P. Prevalence of unsuspected uterine cavity abnormalities diagnosed by office hysteroscopy prior to in vitro fertilization. *Hum Reprod* 2010; 25:1959-1965.
3. Koskas M, Merguei JL, Yazbeck C, Uzan S, Nizard J. Office hysteroscopy for infertility: a series of 557 consecutive cases. *Obstet Gynecol Int* 2010. Doi:10.1155/2010/168096 (publicado on-line).
4. Brown SE, Coddington CC, Schnorr J, Toner JP, Gibbons W, Oenninger S. Evaluation of outpatient hysteroscopy, saline infusion hysterosonography, and hysterosalpingography in infertile women: a prospective randomized study. *Fertil Steril* 2000;74:1029-1034.
5. Doldi N, Persico P, Di Sebastiano F. Pathologic findings in hysteroscopy before in vitro fertilization embryo transfer (IVF-ET). *Gynecological Endocrinology* 2005; 21:235-237.
6. Liatzikos SA, Grimbizis GE, Papadopoulou N, Lazaros J, Bontis JN, Tarlatzis BC. Hox A10 and Hox A11 mutation scan in congenital malformations in the female genital tract. *Reprod Biomed Online* 2010;21:126-132.
7. Daftary GS, Taylor HS. Implantation in the human: the role of Hox genes. *Semin Reprod Med* 2000;18(3):311-320.
8. Ban Frangez H, Tomazevic T, Virant Klun I, Verdenik I, Ribic-Pucelj M, Bokal EV. The outcome of singleton pregnancies after IVF/ICSI in women before and after hysteroscopic resection of a uterine septum compared to normal controls. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;146:184-187.
9. Taylor E, Gomel V. The uterus and fertility 2008;89:1-16.
10. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an update systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 2009;91:1215-1223.
11. Shokeir T, El-Shafei M, Yousef H, Allam A, Sadek E. Submucous myomas and their implications in the pregnancy rates of patients with otherwise unexplained infertility undergoing hysteroscopic myomectomy: a randomized controlled study. *Fertil Steril* 2010;94:724-729.
12. Bozdogan G, Aksan G, Esinler I, Yarali H. What is the role of office hysteroscopy in women with failed IVF cycles? *Reprod Biomed Online* 2008;17(3): 410-415.
13. Dawood A, Al-Talib A, Tulandi T. Predisposing factors and treatment outcome of different stages of intrauterine adhesions. *J Obstet Gynecol Can* 2010;32:767-770.
14. Coughlan C, Ledger W, Wang Q, Fenghua L, Aygul D, Timur G, Cutting R, Ong K, Sallam H, Li TC. Recurrent implantation failure: definition and management. *Reproductive Biomedicine Online* (2013), doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.08.011>
15. Oliveira FG, Abdelmassih VG, Diamond MP. Uterine cavity findings and hysteroscopic intervention in patients undergoing in-vitro fertilization-embryo transfer who repeatedly cannot conceive. *Fertil Steril* 2003;80: 1371-1375.
16. Demiroglu A, Gurgan T. Effect of treatment of intrauterine pathologies with office hysteroscopy in patients with recurrent IVF failure. *Reproductive Biomedicine Online* 2004;8:590-594.
17. Rama Raju GA, Shashi Kumari G, Krishna KM. Assessment of uterine cavity by hysteroscopy in assisted reproduction program and its influence on pregnancy outcome. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2006;274:160-164.
18. Johnston-MacAnanny E, Hartnett J, Engmann LL, Nulsen JC, Benadiva C. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after IVF. *Fertil Steril* 2010;93:437-441.
19. Shawki HE, Elmorsy M, Eissa MK. Routine office hysteroscopy prior to ICSI and its impact on assisted reproduction program outcome: a randomized controlled trial. *Middle East Fertility Society Journal* 2012;17:14-21.
20. Potdar N, Gelbaya T, Nardo LG. Endometrial injury to overcome recurrent embryo implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2012;25:561-571.