

UTILIDAD DE LA HISTEROSCOPIA AMBULATORIA CON BIOPSIA DE ENDOMETRIO EN PACIENTES CON FALLA IMPLANTATORIA RECURRENTE

GUSTAVO BOTTI, LETICIA SOLARI, CONSTANZA NAZARIO, CARLOS MORENTE Y MARÍA EUGENIA MACKEY

PROAR. Programa de Asistencia Reproductiva de Rosario.

Resumen

Se investigó el rol del endometrio en la falla implantatoria recurrente posterior a fertilización in vitro y como puede utilizarse la histeroscopia ambulatoria para precisar el diagnóstico y guiar la terapéutica.

Completaron el estudio 80 pacientes. Se consignaron los hallazgos anatómicos patológicos, tratamientos implementados, complicaciones y la tasa de embarazos.

Se encontraron en 53 cavidades normales (66%), 27 anormales (34%): 7 sinequias, 4 adenomiosis, 2 pólipos y 14 endometritis crónica.

Se registraron 23 embarazos en las 53 pacientes con cavidad normal (43%) y 14 embarazos en las que se diagnosticó una cavidad anormal (52%).

Luego de la histeroscopia y biopsia de endometrio se obtuvieron buenas tasas de embarazo en las pacientes con hallazgos anormales (52%), pero también en aquellas con hallazgos normales (43%).

Palabras claves: histeroscopia, biopsia de endometrio falla implantatoria recurrente.

USEFULNESS OF OFFICE HYSTEROSCOPY (OH) AND ENDOMETRIAL BIOPSY IN PATIENTS WITH RECURRENT IMPLANTATION FAILURE (RIF)

Abstract

Objective. To define if office hysteroscopy (OH) and endometrial biopsy are useful tools in the evaluation of uterine cavity in recurrent implantation failure (RIF) patients and if they improve the pregnancy rate in subsequent IVF/ICSI cycles.

Material and methods. This is a cohort retrospective study. We performed OH in 84 RIF patients from July 2015 to June 2019. An endometrial biopsy was taken with a Pipelle cannula for anatomo-pathologic study.

Results. Four out of 84 OH were discontinued because of cervical stenosis. In the remaining 80 patients we found 53 normal cavities (66%) and 27 abnormal (34%): 7 sinequiae, 4 adenomyosis, 2 polyps and 14 chronic endometritis (CE) confirmed with the presence of plasmocytes in the endometrial biopsy. All patients with CE were treated with doxycycline (200mg daily for 14 days). We confirmed healing with a new biopsy in the next cycle. Only one patient had a complication (vaso-vagal syndrome). Pregnancy rates after OH were: 43% in normal cavities (23/53) and 52% in abnormal cavities (14/27). Pregnancy rates in patients with pathologic findings were: 28% in sinequiae (2/7), 25% in adenomyosis (1/4), 50% in polyps (1/2) and 71% in CE (10/14).

Conclusion. OH is a useful, safe and fast tool in trained hands and well tolerated in RIF patients, with good pregnancy rates in subsequent IVF/ICSI cycles. After OH and endometrial biopsy we obtained high pregnancy rates in patients with CE and antibiotic treatment and also in patients with normal hysteroscopic findings. Randomized controlled trials are needed before its routine use in general sub fertile or RIF patients can be recommended.

Key words: hysteroscopy, endometrial biopsy, implantation failure.

PROAR. Programa de Asistencia Reproductiva de Rosario

Las tasas de embarazo en las pacientes infértiles que realizan tratamientos de fertilización in vitro (FIV) o inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) continúan siendo bajas y las parejas deben realizar varios ciclos de tratamiento para lograr un embarazo.

Aún en los ciclos en los cuales se les realiza a los embriones el diagnóstico genético preimplantatorio (PGT-A) para identificar a los euploides y transferirlos, las tasas de implantación (69,9%), de embarazo (70,6%) y de nacido vivo por transferencia (64,5%) no son las ideales.¹

Además del embrión, el otro protagonista en la implantación embrionaria es el endometrio por lo que es importante en las pacientes con falla implantatoria recurrente (FIR), es decir aquellas que han tenido varias transferencias fallidas de embriones de buena calidad,² aunque no haya evidencia de patología en los estudios previos.

La histeroscopia ambulatoria puede ser un arma útil para explorar la cavidad uterina en busca de patología que sea indetectable o haya pasado desapercibida en los estudios que se les realizan a estas pacientes antes de los tratamientos de fertilidad como son la histerosalpingografía, la ecografía intravaginal o la sonohisterografía.³

El estudio TROPHY⁴ es un estudio multicéntrico, prospectivo y randomizado publicado en 2016, que incluyó 702 pacientes con FIR, 350 a las que se les efectuó una histeroscopia previa a su próximo ciclo de fertilización asistida y un grupo control de 352 pacientes sin histeroscopia antes de la FIV y fue diseñado para investigar si la realización de ese estudio mejoraba los resultados.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en cuanto a las tasas de nacido vivo, aunque se encontró patología en el canal cervical o intrauterina en el 26% de las pacientes a las cuales se les realizó la histeroscopia.

Por el contrario, en una revisión sistemática y metaanálisis publicada más recientemente por Mao y col. en 2019⁵ que incluyó 3932 pacientes con FIR, 1841 con histeroscopia previa al ciclo de fertilización asistida y 2091 como grupo control, concluyeron que en el grupo con histeroscopia hubo mejor tasa de implantación y de embarazo clínico, pero no hubo diferencias con la tasa de nacido vivo ni de abortos.

Además de la exploración de la cavidad uterina

mediante la histeroscopia, la toma de una biopsia de endometrio luego de la misma puede ayudar en el diagnóstico de la endometritis crónica (EC), patología ésta que pudiera colaborar con la FIR.⁶ Se ha demostrado además que la terapia con antibióticos es útil para curar la EC y mejora los resultados reproductivos en pacientes portadoras de FIR.⁷

Objetivo

Determinar si la histeroscopia ambulatoria con la biopsia de endometrio es un procedimiento útil para el estudio de la cavidad uterina en pacientes con FIR y si se mejora la tasa de embarazo en los ciclos subsiguientes de FIV/ICSI.

Material y Método

Se realizó un estudio retrospectivo de cohorte.

Se definió a las pacientes con FIR a aquellas que tuvieron 2 o más transferencias de 1 blastocisto o 2 embriones de 72 horas de buena calidad.

Se efectuaron histeroscopias ambulatorias (HA) en 84 pacientes desde julio del 2015 a junio del 2019, durante la fase folicular del ciclo menstrual o en cualquier momento del ciclo en las pacientes que tomaban anticonceptivos orales.

Los procedimientos se realizaron en el Departamento Video endoscópico de PROAR, por el mismo operador (LS), con la técnica vaginoscópica, sin anestesia y utilizando como histeroscopia un set de Bettocchi y solución salina como medio de distensión.

Todos los procedimientos fueron videograbados y el tiempo promedio del estudio fue de 4,25 minutos (rango 2,20 – 8,45).

Se registraron los hallazgos de patología intracavitaria y se consideró el diagnóstico de endometritis crónica cuando se observó durante la histeroscopia edema del estroma endometrial, hiperemia focal o difusa y micropoliposis.⁸

Se tomó luego una biopsia de endometrio con una cánula de Pipelle enviando el material a estudio anatómico-patológico para el diagnóstico de endometritis crónica (EC), utilizando como criterio diagnóstico la presencia de plasmocitos en la muestra de tejido endometrial.⁹

Todas las pacientes con EC fueron tratadas con doxiciclina 200 mg por día por vía oral por 14 días. En el ciclo siguiente se efectuó una nueva biopsia de endometrio para confirmar la curación.

Una nueva transferencia embrionaria se realizó dentro de los 6 meses posteriores al procedimiento diagnóstico.

Resultados

En 4 pacientes se discontinuó el procedimiento por estenosis del orificio cervical interno.

En las 80 pacientes restantes se encontró en 53 cavidades normales (66%) y en 27 anormales (34%): 7 sinequias, 4 adenomiosis, 2 pólipos y 14 endometritis crónica.

Las sinequiolisis se realizaron durante el procedimiento mientras que las polipectomías se efectuaron posteriormente con resectoscopio y bajo sedación.

Se produjo sólo una complicación, un síndrome vaso-vagal que se resolvió espontáneamente.

Se registraron 23 embarazos en las 53 pacientes con cavidad normal (43%) y 14 embarazos en las que se diagnosticó una cavidad anormal (52%). (Tabla I)

Tabla I.

	Pacientes		Embarazos n	Tasa de Embarazo %	IC 95%
	n	%			
Normal	53	66	23	43	(27,9-57,7)
Anormal	27	34	14	52	(31,9-71,3)
- EC	14		10	71	(41,9-91,6)
- OTROS	13		4	31	(9,1-61,4)
Total	80	100	37	46	

La prevalencia de los hallazgos patológicos fue: sinequias 8,7% (7/80 pacientes), adenomiosis 5% (4/80), pólipos 2,5% (2/80) y endometritis crónica 17,5% (14/80). (Tabla II)

Tabla II.

Hallazgo	n	%
- Sinequias	7	8,7
- Adenomiosis	4	5
- Pólipos	2	2,5
- EC	14	17,5

Las tasas de embarazo en pacientes con hallazgos patológicos fueron: sinequias 28% (2 embarazos/7 pacientes), adenomiosis 25% (1/4), pólipos 50% (1/2) y endometritis crónica 71% (10/14).

Conclusiones

Luego de la histeroscopia y biopsia de endometrio se obtuvieron buenas tasas de embarazo en las pacientes con hallazgos anormales (52%), pero también en aquellas con hallazgos normales (43%).

Probablemente el efecto de la histeroscopia y la biopsia de endometrio con el proceso inflamatorio y posterior reparación que ésta produce tengan alguna responsabilidad sobre la receptividad endometrial con la consiguiente mejora de la tasa de embarazo como se ha propuesto por algunos autores.¹⁰⁻¹¹

Debe tenerse en cuenta que éste es un trabajo retrospectivo y con un bajo número de casos y que la endometritis crónica fue diagnosticada en la biopsia de endometrio por la presencia de plasmocitos en la misma, por lo que puede haber un sub-diagnóstico de esta patología. Un método más adecuado como la detección de CD 138 por citometría de flujo o inmunohistoquímica puede mejorar la detección de plasmocitos en el tejido y como consecuencia hacer más certero el diagnóstico de EC.¹²

En nuestro estudio la EC crónica fue diagnosticada por los hallazgos histeroscópicos (edema del estroma, hiperemia focal o difusa y micropoliposis) y confirmada por la presencia de plasmocitos en la biopsia de endometrio en el 17,5% de las pacientes. Luego de su tratamiento con antibióticos y negativización de la biopsia se obtuvo una sorprendente tasa de embarazo del 71%.

Estudios prospectivos y randomizados deben ser

realizados antes de que se pueda recomendar el uso rutinario de la histeroscopia con biopsia de endometrio en pacientes con FIR y confirmar los buenos resultados

obtenidos en los ciclos subsiguientes de FIV/ICSI, sobre todo en el subgrupo de pacientes a las cuales se les diagnosticó y trató la EC.

Referencias

1. Simon AL, Kiehl M, Fischer E y col. *Pregnancy outcomes from more than 1,800 in vitro fertilization cycles with the use of 24-chromosome single-nucleotide polymorphism-based preimplantation genetic testing for aneuploidy*. Fertil Steril 110:113–121, 2018 doi:10.1016/j.fertnstert.2018.03.026
2. Bashiri A, Halper KI, Orvieto R. *Recurrent Implantation Failure-update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions*. Reprod Biol Endocrinol 16:121, 2018 doi:10.1186/s12958-018-0414-2
3. Bettocchi S, Nappi L, Ceci O y col. *Office hysteroscopy*. Obstet Gynecol Clin North Am. 31:641-54, 2004. doi:10.1016/j.ogc.2004.05.007
4. El-Toukhy T, Campo R, Khalaf Y y col. *Hysteroscopy in recurrent in-vitro fertilization failure (TROPHY): a multicenter, randomized controlled trial*. Lancet 2016;387:2614–2621, 2016. doi:10.1016/S0140-6736(16)00258-0
5. Mao X, Wu L, Chen Q, Kuang Y, Zhang S. *Effect of hysteroscopy before starting in-vitro fertilization for women with recurrent implantation failure: A meta-analysis and systematic review*. Medicine (Baltimore).98(7):e14075, 2019. doi:10.1097/MD.00000000000014075
6. Bouet PE, El Hachem H, Monceau E y col. *Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis*. Fertil Steril 105:106–110, 2016. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.09.025
7. Vitagliano A, Saccardi C, Noventa M y col. *Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis*. Fertil Steril 110:103–112,2018. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.03.017
8. Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R y col. *Endometrial micropolyps at fluid hysteroscopy suggest the existence of chronic endometritis*. Hum Reprod 20:1386–1389, 2005. doi:10.1093/humrep/deh779
9. Kasius JC, Fatemi HM, Bourgain C y co. *The impact of chronic endometritis on reproductive outcome*. Fertil Steril 1451–1456 2011. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.09.039
10. Gnainsky Y, Granot I, Aldo P y col. *Biopsy-induced inflammatory conditions improve endometrial receptivity: the mechanism of action*. Reproduction 1:75–85, 2015
11. van Hoogenhuijze NE, Kasius JC, Broekmans FJM y col. *Endometrial scratching prior to IVF; does it help and for whom? A systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod Open 2019(1):hoy025, 2019. doi:10.1093/hropen/hoy025
12. Bayer-Garner IB, Nickell JA, Korourian S. *Routine syndecan-1 immunohistochemistry aids in the diagnosis of chronic endometritis*. Arch Pathol Lab Med 128:1000–1003, 2004.