



Facultad de Medicina y Odontología
Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología

Programa de Doctorado 3139 Medicina

M^a de la Concepción Sanz Martí

TESIS DOCTORAL

Estudio de la tasa de implantación, tras tratamiento quirúrgico histeroscópico de las alteraciones morfológicas de la cavidad endometrial, en mujeres con fallo de implantación.

Directores:

Prof. Dr. D. José A. Remohí Giménez

Dr. D. Nicolás Garrido Puchalt

VALENCIA, SEPTIEMBRE 2020



VNIVERSITAT
E VALÈNCIA

**Facultad de Medicina y Odontología
Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología**

**PROGRAMA DE DOCTORADO: 3139 MEDICINA
OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA**

**ESTUDIO DE LA TASA DE IMPLANTACIÓN, TRAS
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO HISTEROSCÓPICO DE LAS
ALTERACIONES MORFOLÓGICAS DE LA CAVIDAD
ENDOMETRIAL, EN MUJERES CON FALLO DE IMPLANTACIÓN.**

Trabajo de Tesis Doctoral
Presentado por Dña. M^a de la Concepción Sanz Martí

Directores
Prof. Dr. D. José A. Remohí Giménez
Dr. D. Nicolás Garrido Puchalt

Valencia, Septiembre 2020
Memoria de Tesis Doctoral para optar al Grado de Doctor

Lugar de realización:

Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI), Valencia.

Facultad a la que está adscrita:

Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Valencia.
Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología.

Título:

Estudio de la tasa de implantación, tras tratamiento quirúrgico histeroscópico de las alteraciones morfológicas de la cavidad endometrial, en mujeres con fallo de implantación.

Autora:

M^a de la Concepción Sanz Martí.
Licenciada en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid.

Directores:

Dr. D. José Alejandro Remohí Giménez
Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI), Universidad de Valencia.

Dr. D. Nicolás Garrido Puchalt
Fundación IVI



VNIVERSITAT
E VALÈNCIA

Prof. Dr. D. José Remohí Giménez, Catedrático del Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia, y presidente del Instituto Valenciano de Infertilidad.

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado:

ESTUDIO DE LA TASA DE IMPLANTACIÓN, TRAS TRATAMIENTO QUIRÚRGICO HISTEROSCÓPICO DE LAS ALTERACIONES MORFOLÓGICAS DE LA CAVIDAD ENDOMETRIAL, EN MUJERES CON FALLO DE IMPLANTACIÓN.

Ha sido realizado íntegramente por Dña. M^a de la Concepción Sanz Martí bajo mi tutela y supervisión. Dicho trabajo está concluido y reúne todos los requisitos para su presentación y defensa como Tesis Doctoral ante un Tribunal.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo la presente certificación en Valencia, a 3 de Julio de 2020.

Fdo. Prof. Dr. D. José Remohí Giménez.



VNIVERSITAT
E VALÈNCIA

Dr. D. Nicolás Garrido Puchalt, Doctor en Biología por la Universidad de Valencia, y Director de la Fundación IVI.

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado:

**ESTUDIO DE LA TASA DE IMPLANTACIÓN, TRAS
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO HISTEROSCÓPICO DE LAS
ALTERACIONES MORFOLÓGICAS DE LA CAVIDAD
ENDOMETRIAL, EN MUJERES CON FALLO DE IMPLANTACIÓN.**

Ha sido realizado íntegramente por Dña. M^a de la Concepción Sanz Martí bajo mi tutela y supervisión. Dicho trabajo está concluido y reúne todos los requisitos para su presentación y defensa como Tesis Doctoral ante un Tribunal.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo la presente certificación en Valencia, a 3 de Julio de 2020.

Fdo. Dr. D. Nicolás Garrido Puchalt.

f
IVI
Foundation
C.I.F. G96699566

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer al Profesor Doctor D. José Remohí Giménez por darme la posibilidad de realizar esta tesis bajo su dirección y por el apoyo que me ha facilitado a través de las personas del IVI que me han ayudado en su elaboración. Es importante destacar la labor realizada por el Dr. Nicolás Garrido ya que, gracias a su ayuda y paciencia, me ha permitido estructurar la tesis y sintetizar su contenido.

Así mismo, tengo que agradecer a la Dra. Elena Labarta por el ánimo y la ayuda que me ha prestado en todo momento que ha sido fundamental para realizar y finalizar este trabajo.

Quiero también agradecer a Alfredo Navarro su ayuda y paciencia en la elaboración de los cálculos estadísticos.

Gracias también al Dr. Jaime Ferro, excelente profesional del mundo de la medicina reproductiva y de la cirugía ginecológica, que me ha sabido transmitir la ilusión por la investigación en la medicina reproductiva. Sin su gran labor esta tesis no habría podido llevarse a cabo.

Quiero también mostrar mi agradecimiento al Dr. Fernando Blanes Pastor, excelente profesional que supo transmitirme su pasión por la Ginecología y cuyos consejos me han ayudado mucho para orientar mi profesión.

A todo el mundo que, de una manera u otra, me han animado para poder terminar este trabajo.

Por último, agradecer a mi familia la paciencia y comprensión que ha tenido conmigo durante estos años.

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mi familia.

A mis padres porque sin ellos nada de esto hubiera sido posible.

A mis hermanos Carmen y Rubén, por su gran ayuda.

A mi marido Nico por su apoyo y a nuestros dos maravillosos hijos, que han nacido durante el desarrollo de esta tesis doctoral. Vosotros sois el motor de mi vida.

Índice

INTRODUCCIÓN	21
1. Resumen y estado actual del tema.....	23
2. Antecedentes.....	25
2.1 Anomalías müllerianas.....	25
2.1.1 Origen.....	25
2.1.2 Diagnóstico.....	28
2.1.3 Clasificaciones.....	32
2.1.4 Manifestaciones clínicas.....	36
2.1.5 Incidencia.....	38
2.2 Fallo de implantación.....	40
2.2.1 Aposición.....	41
2.2.2 Adhesión.....	41
2.2.3 Invasión.....	41
2.2.4 Fallo de implantación recurrente.....	42
2.3 Papel de la histeroscopia.....	45
2.3.1 Estudios que analizan el efecto de la histeroscopia sobre resultados gestacionales.....	45
2.3.2 Técnica.....	49
2.3.2.1 Cuidados postoperatorios.....	56
2.3.2.2 Complicaciones.....	57
2.4 Metroplastia como tratamiento corrector de la cavidad uterina.....	58
3. Justificación e hipótesis de trabajo.....	67
4. Objetivos.....	69
4.1 Principal.....	69
4.2 Secundarios.....	69
METODOLOGÍA	71
1. Ámbito del estudio.....	73
2. Diseño del estudio.....	73
2.1 Población del estudio.....	73
2.2 Procedimientos.....	74
2.3 Criterios de selección.....	74
2.4 Definición de variables.....	75
3. Protocolo.....	78

4. Métodos estadísticos	80
4.1 Análisis descriptivo	80
4.2 Análisis de homogeneidad y análisis estadístico.....	80
RESULTADOS	83
1. Estudio descriptivo de la población a estudio.....	85
1.1 Características basales	85
1.2 Características basales según los distintos subgrupos....	85
1.3 Historia obstétrica previa a la intervención.....	87
2. Prevalencia de los distintos tipos de malformaciones	88
uterinas diagnosticadas entre la población a estudio.....	88
3. Complicaciones clínicas tras la histeroscopia.....	88
4. Resultados gestacionales previos al tratamiento.....	88
4.1 Características de los ciclos previos a la intervención.....	88
4.2 Tratamientos previos a la intervención.....	89
4.3 Resultados gestacionales previos a la intervención	
según malformación uterina.....	90
5. Resultados gestacionales posteriores al tratamiento.....	91
5.1 Tasa de gestación por tipo de malformación uterina.....	91
5.2 Características de los ciclos posteriores a la	
intervención.....	91
5.3 Tratamientos posteriores a la intervención.....	92
5.4 Resultados gestacionales sobre el número de transferencias	
totales posteriores al tratamiento en cada grupo.....	93
5.5 Resultados gestacionales finales posteriores al	
tratamiento en cada grupo	93
6. Método con el que se consiguió gestación	94
7. Análisis de número de tratamientos hasta RNV	97
7.1 Rendimiento de número de tratamientos hasta RNV.....	97
7.2 Rendimiento de días tras la intervención hasta RNV.....	101
8. Resultados obstétricos obtenidos.....	102
8.1 Resultados obstétricos por subgrupos.....	104
9. Complicaciones obstétricas y eventos adversos.....	105

DISCUSIÓN	107
1. Cavidades dismórficas (útero en T y en Y).....	110
2. Técnica quirúrgica.....	111
3. Comparación con estudios previos.....	114
4. Resultados clínicos.....	115
5. Resultados obstétricos obtenidos.....	117
6. Limitaciones del estudio.....	118
CONCLUSIONES FINALES	121
BIBLIOGRAFÍA	125
ANEXO	151
1. Informe del comité ético de investigación clínica	153

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

2D	Bidimensional
3D	Tridimensional
A BQ	Aborto bioquímico
A CL	Aborto clínico
AFS	Sociedad Americana de Fertilidad
AM	Anomalías Mülllerianas
AMH	Hormona antimulleriana.
BPA	Bisfenol A
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica
CONUTA	Congenital uterine anomalies
DES	Dietilestilbestrol
DPI	Diagnóstico genético preimplantacional
ESGE	Sociedad Europea de Endoscopia Ginecológica
ESHRE	Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología
FIV	Fecundación in Vitro
HCG	Gonadotropina coriónica humana
HOME-DU	Hysteroscopic Outpatient Metroplasty to Expand Dysmorphic Uteri
HSC	Histeroscopia
HSG	Histerosalpingografía
IC	Intervalo de confianza
ICSI	Inyección intracitoplasmática de espermatozoides

IMC	Índice de masa corporal
IUA	Adherencias intrauterinas
IVI	Instituto Valenciano de Infertilidad
JF	Jaime Ferro
MXC	Metoxicloro
OCI	Orificio cervical interno
OMS	Organización Mundial de la Salud
PR	Tasa de embarazo
RIF	Fallo de implantación recurrente
RMN	Resonancia magnética
RNV	Recién nacido vivo
SISG	Spanish Infertility SWOT Group
SIVIS	Plataforma digital de gestión de la información de IVI
TEC	Transferencia de preembriones congelados
TRA	Técnica de reproducción asistida
VCUAM	Vagina, cuello uterino, útero, anejos y malformaciones asociadas

ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1. Características basales según los distintos subgrupos.
- Tabla 2. Características de los ciclos previos a la intervención.
- Tabla 3. Tratamientos previos a la histeroscopia por grupo (I).
- Tabla 4. Tratamientos previos a la histeroscopia por grupo (II).
- Tabla 5. Resultados gestacionales previos a la intervención según malformación uterina.
- Tabla 6. Tasas de gestación por tipo de malformación.
- Tabla 7. Ciclos posteriores a la intervención.
- Tabla 8. Tratamientos posteriores a la intervención por tipo de tratamiento y por malformación.
- Tabla 9. Resultados gestacionales por transferencias totales.
- Tabla 10. Resultados gestacionales por gestaciones totales.
- Tabla 11. Método por el que se consiguió gestación
- Tabla 12. Método por el que se consiguió gestación por subgrupo. Ovodón previo y DPI posterior.
- Tabla 13. Porcentaje estimado acumulado tras transferencias sucesivas.
- Tabla 14. Resultados por tratamiento acumulado.
- Tabla 15. Rendimiento de días tras la intervención hasta RNV por tipo de útero.
- Tabla 16. Resultados obstétricos (I).
- Tabla 17. Resultados obstétricos (II).
- Tabla 18. Resultados obstétricos en gestaciones únicas y gemelares.

- Tabla 19. Datos de parto y recién nacidos.
- Tabla 20. Resultados gemelares.
- Tabla 21. Complicaciones obstétricas y efectos adversos.

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1. Esquema de feto del aparato urogenital que corresponde a un feto de 9 a 12 semanas postfecundación.
- Figura 2. Imagen ecográfica en 3D del útero en T.
- Figura 3. Imagen ecográfica en 3D del útero septo.
- Figura 4. Clasificación de las anomalías congénitas uterinas descritas por la Sociedad Americana de Fertilidad (1988).
- Figura 5. ESHRE/ESGE clasificación de malformaciones uterinas.
- Figura 6. La fase inicial de la implantación, cuando el embrión invade la capa epitelial del endometrio y se introduce en el estroma.
- Figura 7. Cavidades uterinas.
- Figura 8. Metroplastia.
- Figura 9. Alteraciones de la cavidad diagnosticadas.
- Figura 10. Resultados obstétricos obtenidos.

ÍNDICE DE GRÁFICAS

- Gráfica 1. Número medio estimado de transferencias hasta alcanzar el primer parto con éxito.
- Gráfica 2. Número medio de ciclos hasta RNV por grupo.
- Gráfica 3. Número medio estimado de días hasta alcanzar el primer parto con éxito.

INTRODUCCIÓN

1. RESUMEN Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

A pesar de los grandes avances en el campo de la reproducción, la prevalencia del fallo de implantación es alta. Esto no es sólo causa de estrés para la mujer, está también asociado a altos gastos en el tratamiento de fertilidad y supone actualmente un reto para los profesionales especializados en reproducción asistida. Según los informes internacionales, las tasas de embarazo (PR) oscilan entre 19 y 39% en la fertilización in vitro (FIV) y en el mejor de los casos, para los pacientes con un buen pronóstico y la selección de embriones, los PRs sólo alcanzan el 61-70% (Galliano *y cols.*, 2015). Sin embargo, numerosas parejas no logran un embarazo. La presencia de preembriones viables, un útero anatómica y funcionalmente receptivo, un diálogo sincronizado entre los tejidos maternos y embrionarios y una buena transferencia, son esenciales para conseguir el embarazo en ciclos con técnicas de reproducción asistida (TRA) (Simon *y cols.*, 2000).

Cada vez se presta más atención a la cavidad endometrial, ya que aún teniendo unos preembriones de alta calidad, y el gran avance de las TRA, el fallo de implantación sigue siendo un problema frecuente en el que el útero podría jugar un papel más importante de lo que se consideraba anteriormente.

Las anomalías müllerianas tienen una alta prevalencia en las pacientes infértiles y sobre todo si asocian antecedentes de aborto. La verdadera prevalencia de las mismas en la población general es difícil de evaluar, en parte debido a que no existen sistemas de clasificación estandarizados universalmente aceptados y en parte porque las mejores técnicas de diagnóstico son invasivas y, por lo tanto, rara vez se aplican a estudio de poblaciones de bajo riesgo. Sin embargo, en los últimos estudios publicados, la prevalencia de todas las anomalías congénitas uterinas en la población general fue de 5,5%. Esta prevalencia parece estar aumentada en las mujeres con infertilidad 8,0%, mujeres con antecedente de aborto 13,3% y en aquellas que presentan in-

fertilidad y antecedentes de aborto 24,5% (Chan *y cols.*, 2011).

Son escasos los estudios descriptivos que muestran una mejora de tasa gestacional evolutiva tras la metroplastia en úteros en T (Barranger *y cols.*, 2002; Fernandez *y cols.*, 2011; Di Spiezio *y cols.*, 2015; Sukur *y cols.*, 2018) frente a los estudios que lo hacen del útero septo (Grimbizis *y cols.*, 1998; Homer *y cols.*, 2000; Saygili-Yilmaz *y cols.*, 2002; Pabuçcu *y cols.*, 2004; Mollo *y cols.*, 2009; Venetis *y cols.*, 2014; Esmaeilzadeh *y cols.*, 2014; Kenda *y cols.*, 2016; Spanish Infertility SWOT Group (SISG) *y cols.*, 2018) si bien no hay estudios randomizados (Kowalik *y cols.*, 2011; Rikken *y cols.*, 2017).

En el Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI), se realiza histeroscopia a las pacientes con fallo de implantación para inspeccionar, diagnosticar y reparar en el mismo acto las alteraciones de la cavidad endometrial diagnosticadas.

Durante el desarrollo del presente estudio, se han realizado publicaciones recientes de las cavidades dismórficas (útero en T) en distintos centros, debido al gran interés que despiertan últimamente entre los especialistas en reproducción asistida (Haydardedeoglu *y cols.*, 2018; Ferro *y cols.*, 2018; Ducellier-Azzola *y cols.*, 2018; Di Spiezio Sardo *y cols.*, 2019).

Dada la escasez de estudios, el objetivo ha sido describir los resultados retrospectivos en los casos de mujeres con fallos de implantación y anomalías de la cavidad uterina diagnosticadas por histeroscopia. Ya que la cavidad endometrial juega un papel fundamental en el fallo de implantación y por tanto el estudio de la misma es importante para mejorar los resultados de las TRA.

2. ANTECEDENTES

2.1 ANOMALÍAS MÜLLERIANAS

Las anomalías müllerianas (AM) son un grupo de patologías congénitas debidas a un defecto en el desarrollo de los conductos de Müller o bien a alteraciones en su fusión. Las malformaciones congénitas uterinas van desde la agenesia a defectos en la fusión o defectos de absorción. Varias clasificaciones han sido desarrolladas para describir las malformaciones uterinas congénitas (Dreisler y cols., 2014).

2.1.1 ORIGEN

La causa directa de las malformaciones genitales es desconocida a pesar de las muchas diferentes teorías sobre este tema. La incidencia familiar es difícil de investigar, aunque está claro que existe. El cariotipo es generalmente normal, pero algunas veces hay mosaicismos u otras anomalías que no parece que estén relacionadas con la malformación. Las causas ambientales sólo pueden explicar algunos casos. Además del síndrome del dietilbestrol (DES), otros fármacos teratogénicos, malnutrición, alteraciones metabólicas, infecciones virales o anomalías placentarias han estado implicadas (Grimbizis y cols., 2015).

La base genética del aparato reproductor femenino ha sido recientemente estudiada (Massé y cols., 2009; Rojas y cols., 2014; Grimbizis y cols., 2015).

La diferenciación del conducto útero-vaginal en un tracto reproductivo funcional depende de la interacción entre los genes Hox y Wnt (Rojas y cols., 2014). Los genes HOX se expresan en un patrón temporo-espacial durante la organogénesis. La expresión de Hox-9 se detecta en el área que va a desarrollar las trompas uterinas, la expresión de Hox-10 en la unión de la trompa con el útero, Hox-11 se expresa fuertemente en el útero y menos intensamente en el cérvix y Hox-13 sólo en cérvix y en la vagina superior. Estudiando el modelo del DES en ratones, se observó que la exposición intrauterina al DES alteraba significativamente

la topografía de la expresión de los genes HOX. Esta disregulación de la expresión secuencial y topográfica debida al DES, podría probablemente explicar las alteraciones congénitas relacionadas con el DES (Rojas *y cols.*, 2014; Grimbizis *y cols.*, 2015). Otros disruptores endocrinos similares a estrógenos (xenoestrógenos) son: Metoxicloro (MXC), es un pesticida que actúa similar al DES; Bisfenol A (BPA), componente común de plásticos policarbonatos usados en almacenamiento de comida y sellantes dentales, que altera la regulación de Hox-10 (Taylor *y cols.*, 2008; Rojas *y cols.*, 2014).

La misma distribución de la expresión de los genes HOX durante el desarrollo del tracto reproductivo la encontramos en los adultos en edad reproductiva. Hox-10 y Hox-11 se expresan en el endometrio bajo la influencia del estradiol y progesterona, presentando un pico de expresión a mitad de la fase secretora durante la “ventana de implantación”. El papel de los genes HOX es importante durante la embriogénesis y la implantación, es por ello, que la expresión de estos genes podría explicar el deterioro de la implantación en las pacientes con defectos de canalización, aunque se necesitan estudios (Grimbizis *y cols.*, 2015).

Parece que las malformaciones genitales están influenciadas por mecanismos multifactoriales, poligénicos y familiares que juntos, crean un ambiente favorable para la anomalía. Pero en la mayoría de los casos, no hay causa o asociación evidente. Aun así, el desarrollo embriológico del tracto genital femenino y la cadena de eventos anatómicos que lidera la producción de la malformación es mejor conocido y, por lo tanto, debemos analizar la embriología para entender mejor la patogénesis (Grimbizis *y cols.*, 2015; Acien *y cols.*, 2015).

En el embrión femenino (Figura 1), los conductos de Wolff regresan ante la ausencia de testosterona y los conductos de Müller persisten dando lugar, en su parte más craneal a las trompas de Falopio. Al fusionarse en la línea media ambos conductos, se forma el primordio uterovaginal del que derivan útero y parte

superior de la vagina. Con la fusión, se crea un repliegue pelviano transversal uniéndose los pliegues peritoneales anterior y posterior para formar el ligamento ancho. El mesodermo que queda en la zona inferior originará los parametrios (Bajo Arenas y cols., 2007).

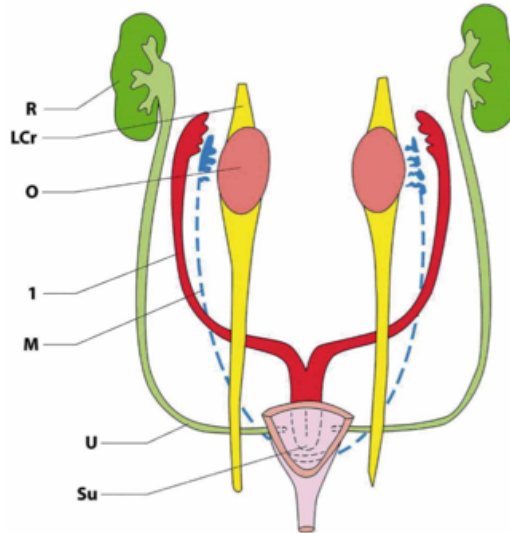


Figura 1 Esquema de feto del aparato urogenital que corresponde a un feto de 9 a 12 semanas postfecundación. Los conductos paramesonérficos parcialmente fusionados se pueden subdividir en tres partes: parte craneal, media y caudal, Riñón (R). Ligamento craneal (LCr). Ovario (O). Restos de mesonefros (M). Ureteres (U). Seno urogenital (Su). (Rojas y cols., 2014).

A las 9 semanas, los conductos paramesonérficos, parcialmente fusionados, se pueden subdividir en tres partes: una parte craneal, hasta el límite de fusión de ambos conductos, que se mantiene separada y abierta a la cavidad celómica de donde se desarrollan las trompas uterinas; una parte media y fusionada, que da origen al útero; una parte caudal, que contribuye a la formación de la vagina (Dreisler y cols., 2014).

Tras la fusión de los conductos de Müller, sucede la reabsorción del septo, dejando una única cavidad central y el canal cervical (Saravolos y cols., 2008). El adecuado desarrollo y fusión de los conductos paramesonérficos, la reabsorción del septo cen-

tral y la correcta formación del útero normal es inducida por los conductos mesonéfricos situados lateralmente. Los procesos de fusión y reabsorción se inician en el istmo uterino y progresan simultáneamente en ambas direcciones, craneal y caudal. Los conductos mesonéfricos, actúan como elementos guía para los conductos paramesonéfricos (Grimbizis y cols., 2015).

2.1.2 DIAGNÓSTICO

Las anomalías de la cavidad uterina son un desafío para el proceso y toma de decisiones terapéuticas debido a su alta prevalencia y posible impacto en la salud reproductiva de la mujer. Una buena planificación del tratamiento se basa en su diagnóstico eficaz (Grimbizis y cols., 2012).

Éste puede realizarse con:

- Exploración ginecológica: las malformaciones a nivel de la vagina (aplasia, septo vaginal) y algunas malformaciones cervicales pueden ser diagnosticadas objetivamente con la exploración.

- Ecografía bidimensional y tridimensional: la ecografía bidimensional es una técnica accesible utilizada de rutina que aporta información objetiva y mensurable del cérvix, la cavidad uterina, la pared uterina y el contorno externo del útero, pero depende de la experiencia del examinador (Grimbizis y cols., 2012). Es uno de los principales instrumentos utilizados ante la sospecha clínica de una anomalía mülleriana; sin embargo, no existen criterios ultrasonográficos universalmente aceptados para su diagnóstico. Se han hecho algunas propuestas al respecto, por ejemplo, varios autores consideran que se trata de un útero septo en lugar de bicorne cuando existe un límite distal fúndico de 5 mm o menos sobre la línea que une a los dos ostium, mientras que para otros, el límite debe ser menor de 10 mm. Un ángulo inferior a 60° entre los dos márgenes mediales del fondo puede indicar un septo o útero bicorne (Troiano y cols., 2004; Jáuregui y cols., 2013).

Aunque el diagnóstico de una malformación uterina congénita

se puede sospechar con una ecografía bidimensional (2D), es difícil de confirmar (Momtaz *y cols.*, 2007). Con la introducción de la ecografía tridimensional (3D) podemos obtener una representación ideal y mensurable de los órganos a examinar, ya que aporta información del cérvix, la cavidad uterina, pared uterina, contorno de la cavidad uterina y otras estructuras a excepción de las trompas. Como en el caso de la ecografía 2D, la ecografía 3D es un método diagnóstico no invasivo. La ecografía 3D se obtiene a partir de una imagen inicial en 2D. Y se almacena en el ecógrafo. Posteriormente, el transductor vaginal realiza un barrido de secciones transversales que también se almacenan. El ecógrafo integra las imágenes y permite al investigador ver imágenes de tres planos simultáneamente (Raga *y cols.*, 1996). Esta imagen 3D puede almacenarse para su posterior visualización y evaluación. Tanto la ecografía 2D como la 3D permiten medir las dimensiones uterinas, lo que podría ayudar a diagnosticar los defectos morfológicos (Salim *y cols.*, 2004). Adicionalmente, la ecografía 3D permite tomar medidas como la longitud y el grosor del septo, calcular el volumen de la cavidad y estudiar su vascularización (Bermejo *y cols.*, 2010). En el estudio de Raga y su grupo encontraron que la ecografía 3D tenía un grado de concordancia del 91.6% en el estudio del fundus uterino y del 100% en el estudio de la cavidad, utilizando la laparoscopia e histerosalpingografía respectivamente como referencia (Raga *y cols.*, 1996). Wu y su grupo compararon la técnica con laparoscopia y/o histeroscopia y encontraron que la ecografía 3D presentaba un nivel de exactitud del 92% en el diagnóstico del útero septo y del 100% en el del útero bicorne (Wu *y cols.*, 1997). En el estudio de Bermejo y su grupo en 2010 las imágenes obtenidas por ecografía 3D y RMN fueron similares con una excelente concordancia cuando se clasificaban las malformaciones uterinas según la Sociedad Americana de Fertilidad (AFS). La relación entre la cavidad y el fondo uterino se visualiza por igual con ambas técnicas (Bermejo *y cols.*, 2010). Actualmente, la ecografía tridimensional presenta una sensibilidad y especificidad similar a obtenida con la resonancia magnética (Salim *y cols.*, 2003; Smit *y cols.*, 2015; Tudorache *y cols.*, 2017; Ples *y cols.*, 2018).

La introducción de criterios apropiados podría mejorar la homogeneidad de los diagnósticos en el futuro (Saravelos y cols., 2008). El estudio de Salim y su grupo en 2003, evaluó la variabilidad interobservador de 83 volúmenes en EE. UU. Utilizando dos observadores diferentes, que estaban cegados a los hallazgos del otro. Los resultados mostraron una concordancia del 99% entre los dos observadores (Salim y cols., 2004).

Una reciente revisión sistemática que estudiaba la prevalencia de las anomalías uterinas en diferentes poblaciones, destacó el efecto y la importancia de la prueba utilizada para diagnosticar la anomalía, sugirió que la ecografía 3D era el patrón oro para su evaluación y subclasificación (Saravelos y cols., 2008; Jayaprakasan y cols., 2011). Alonso y su grupo proponen que utilizando la ecografía 3D y la histeroscopia además del útero en T, se deben de describir dos entidades más, el útero en 'Y' y en 'I'. (Alonso L y cols. 2019; Alonso Pacheco L y cols., 2019).

En el estudio de Kougioumssidou y en el de Ghi concluyen que la ecografía 3D es un método muy preciso para el diagnóstico de anomalías uterinas congénitas (Ghi y cols., 2008; Kougioumssidou y cols., 2019). Sin embargo, Ludwin y su grupo en su estudio del útero en T, concluyen que el diagnóstico del útero en T no es fácil y el acuerdo entre expertos es solamente moderado, siendo el diagnóstico por un solo especialista insuficiente (Ludwin y cols., 2019).

Una desventaja de su uso generalizado es que no está disponible en todas partes, es más cara y solo puede ser utilizada por personal experimentado (Grimbizis y cols., 2011).

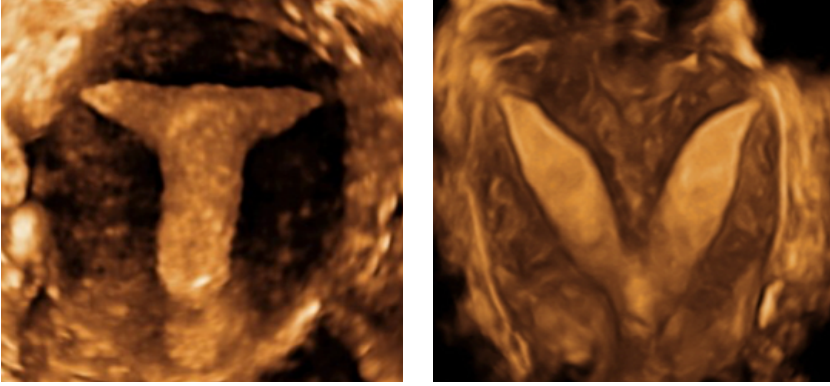


Figura 2 Imagen ecográfica en 3D del útero en T. (Imagen cedida por la Doctora Elena Labarta Demur).

Figura 3 Imagen ecográfica en 3D del útero septo. (Imagen cedida por la Doctora Elena Labarta Demur).

- Sonohisterografía: consiste en la instilación de solución salina o agua estéril dentro de la cavidad uterina y posteriormente la realización de una ecografía. Esta prueba ofrece información del tamaño y de la forma de la cavidad uterina y es un método sensible para el diagnóstico de miomas submucosos, pólipos y sinequias (Ayida y cols., 1997; Schwärzler y cols., 1998).

- Histeroscopia (HSC): ha sido sugerida como el “gold standard” para el examen del canal cervical y la cavidad uterina (Bozdag y cols., 2008; Fuentes y cols., 2008). Sin embargo, debido a que no proporciona información sobre la pared miometrial ni del contorno uterino, no se podría utilizar únicamente la histeroscopia para el diagnóstico diferencial entre los diferentes grupos de anomalías uterinas. Además, se ha observado una variabilidad interobservador si no se definen unos criterios diagnósticos (Smit y cols., 2015; Smit y cols., 2016). Actualmente con la ecografía tridimensional podría relegarse la histeroscopia a la confirmación y tratamiento de las alteraciones de la cavidad ya que la ecografía tridimensional se presenta como el método más coste efectivo para el tamizaje de estas alteraciones.

- Resonancia magnética (RMN): hasta ahora no se ha utilizado como una primera herramienta para el diagnóstico, sino para la investigación de anomalías complejas o para ayudar a resolver dudas planteadas ante las otras pruebas diagnósticas.

- Histerosalpingografía (HSG): ha sido, y continúa siendo, con frecuencia la herramienta no invasiva primaria para el diagnóstico de las malformaciones de la cavidad uterina debido a su bajo precio y bajo riesgo (Roma y cols., 2004). Sin embargo, no puede aportar información de la pared uterina y su contorno. La ecografía, especialmente la tridimensional, proporciona información de más calidad que la HSG (Grimbizis y cols., 2012).

- Laparoscopia e histeroscopia: permite visualizar el contorno externo uterino directamente a la vez que el interior de la cavidad uterina, por lo que ofrece un diagnóstico completo. Sin embargo, puede obviarse ante otras pruebas con igual valor predictivo, menor invasividad y mayor coste efectividad.

2.1.3 CLASIFICACIONES

El primer intento para clasificar las alteraciones congénitas se remonta a comienzos del siglo XIX; Strassmann describe útero septo y bicorne y otros subgrupos de alteraciones en 1907 (Grimbizis y cols., 2012). Buttram y Gibbons introdujeron la primera clasificación de las anomalías müllerianas (con referencia únicamente a las uterinas) (Jáuregui y cols., 2013), este sistema sirvió de base a la clasificación de las malformaciones de la Sociedad Americana de Fertilidad (AFS) publicada en 1988 (American Fertility Society, 1988). Esta clasificación es la más aceptada y utilizada en todo el mundo. En 2004, Acien planteó un nuevo sistema basado en el origen embriológico de los diferentes elementos del aparato genitourinario (Acien y cols., 2004; Acien y cols., 2011). En 2005, Oppelt, expuso el sistema vagina, cuello uterino, útero, anejos y malformaciones asociadas (VCUAM) fundamentado en la anatomía del sistema genital femenino, especialmente la anatomía de cada órgano por separado (Oppelt y cols., 2005).

El sistema de clasificación de la Sociedad Americana de Fertilidad (Figura 4), es simple, fácil de utilizar y lo suficientemente claro. En las últimas dos décadas la mayoría de los médicos lo han adoptado como el principal sistema de clasificación. El hecho de que casi todas las malformaciones congénitas femeninas son uterinas y constituyen la primera característica para la agrupación de estas pacientes explica su aceptabilidad.

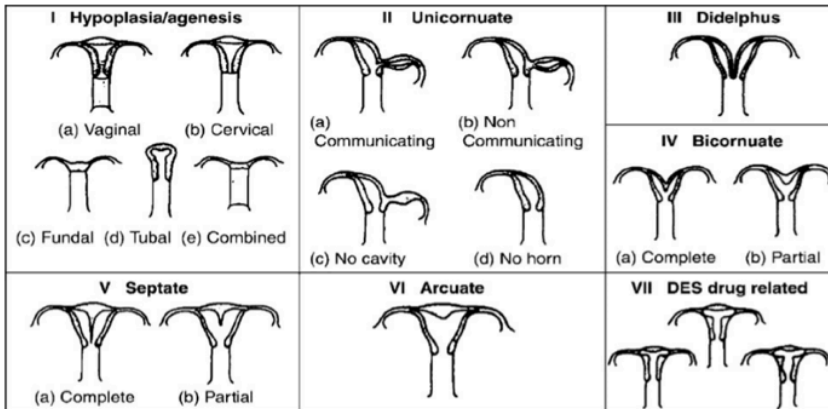


Figura 4 Clasificación de las anomalías congénitas uterinas descritas por la Sociedad Americana de Fertilidad (1988). (Saravely *et cols.*, 2008).

Esta clasificación incluye en el grupo V el útero septo, que presenta una reabsorción ausente o incompleta del septo útero-vaginal, lo subclasifica en: completo y parcial. En el grupo VI, incluye el útero arcuato, úteros con una leve indentación al nivel fúndico de una casi completa reabsorción del septo útero-vaginal. En el grupo VII incluye los úteros expuestos al dietilestilbestrol (DES), úteros en T como resultado de una exposición a DES de la paciente intraútero.

No obstante, con el paso del tiempo, se han observado problemas relacionados con la utilización de este sistema. Muchos clínicos encuentran anomalías congénitas que no están incluidas en las principales categorías o subcategorías (Grimbizis *et cols.*, 2012).

La Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) y la Sociedad Europea de Endoscopia Ginecológica (ESGE), reconociendo el significado clínico de las anomalías del tracto genital femenino, establecieron un grupo de trabajo común con el nombre CONUTA, (CONgenital UTerine Anomalies) con el objetivo de desarrollar un nuevo sistema de clasificación (Figura 5), que asignaron como proyecto Delphi (Grimbizis y cols., 2013).

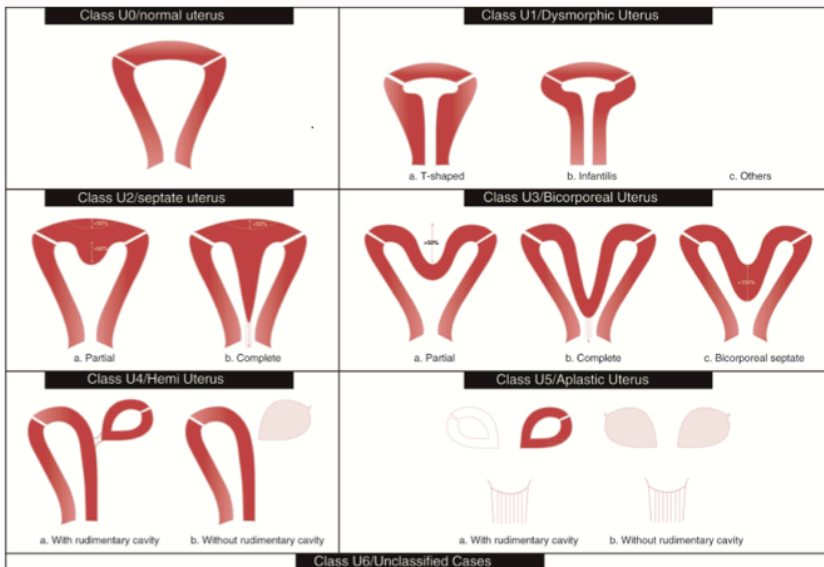


Figura 5 ESHRE/ESGE clasificación de malformaciones uterinas: representación esquemática (Clase U2 muesca interna > 50% del grosor de la pared uterina y contorno externo liso o con una muesca < 50%. Clase U3: muesca externa > 50% del grosor de la pared uterina. Clase U3b: con una muesca central > 150% del grosor de la pared uterina. (Grimbizis y cols., 2013)

La base principal para la clasificación de las distintas anomalías es el origen embriológico, y éstas a su vez se clasifican en subclases según las desviaciones de la anatomía que derivan de un mismo origen embriológico. Las anomalías cervicales y vaginales se clasifican en subclases independientes.

Las variantes menos severas se colocan al principio, las alteraciones más severas al final.

Esta clasificación divide los úteros normales, cavidades dismórficas y úteros septos de la siguiente manera:

- Clase U0 incorpora todos los casos con útero normal. Un útero normal es cualquier útero con línea interostium recta o curva, pero con una indentación interna en la línea media del fondo uterino que no excede el 50% del espesor de esta pared uterina. El uso de números absolutos (por ejemplo: indentación de 5 mm) se evita en las definiciones, ya que las dimensiones uterinas, así como el grosor de la pared uterina pueden variar de una paciente a otra.

- Clase U1 o útero dismórfico incorpora todos los casos con contorno uterino normal, pero con una forma anormal de la cavidad uterina con exclusión de septos. Se subdivide en tres categorías:

U1a, o el útero en forma de T, se caracteriza por una cavidad uterina estrecha debido al engrosamiento de las paredes laterales, con una correlación 2/3 cuerpo uterino y 1/3 cuello uterino.

U1b, o útero infantil, caracterizada por una cavidad uterina estrecha sin engrosamiento de las paredes laterales y una relación inversa de 1/3 cuerpo uterino y 2/3 cuello uterino.

U1c caracterizada por deformidades menores de la cavidad uterina incluyendo aquellos con una indentación a nivel de la línea media del fondo uterino <50% del espesor de la pared uterina. Esta subclase permite facilitar el estudio de pacientes con deformidades menores y así diferenciarlas de las pacientes con útero septo. Por lo general, los úteros dismórficos son de menor tamaño.

- Clase U2, o útero septo, incorpora todos los casos con fusión normal y alteraciones en la absorción del tabique en línea media. El útero septo se define como aquel útero con contorno externo normal y una muesca interna en la línea media del fondo uterino superior o igual al 50% del espesor de la pared uterina. El septo

puede ser parcial o completo en la cavidad uterina, incluyendo en algunos casos el cuello uterino y/o la vagina.

La clase U2 se divide en dos subclases de acuerdo con el grado de la deformidad cuerpo uterino:

U2a, o útero septo parcial, caracterizado por la existencia de un tabique que divide parcialmente la cavidad uterina por encima del nivel del orificio cervical interno.

U2b, o útero septo completo, se caracteriza por la existencia de un tabique que divide completamente la cavidad uterina hasta el nivel del orificio cervical interno. Los pacientes con útero septo completo pueden asociarse o no a defectos cervicales y/o defectos vaginales.

2.1.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las anomalías del tracto genital femenino son desviaciones comunes de la anatomía normal y su presencia puede estar asociada con una variedad de presentaciones clínicas que va desde complicaciones que amenazan la vida a problemas de salud en la adolescencia y problemas reproductivos (Raga *y cols.*, 1997; Grimbizis *y cols.*, 2001; Bosteels *y cols.*, 2010; Saravelos *y cols.*, 2010), aunque en la mayoría de los casos son asintomáticas (Ribeiro *y cols.*, 2009; Grimbizis *y cols.*, 2013).

Las malformaciones uterinas congénitas se han relacionado clínicamente a distintas consecuencias reproductivas dependiendo del tipo y la severidad de la malformación: oligomenorrea, fallo de implantación, aborto precoz, aborto tardío, parto inmaduro, parto prematuro y distocias de presentación fetal (Woelfer *y cols.*, 2001; Dreisler *y cols.*, 2014)

Las malformaciones uterinas se asocian a mujeres diagnosticadas de aborto de repetición e infertilidad (Serensen *y cols.*, 1988; Kupesic *y cols.*, 2001).

Las pacientes con malformaciones uterinas parecen tener malos resultados gestacionales desde su primera gestación (Grimbizis y cols., 2001; Venetis y cols., 2014). En términos generales, la tasa de recién nacido vivo en pacientes con malformaciones uterinas no tratadas es sólo del 50% y las complicaciones obstétricas en estas pacientes son más frecuentes. Las malformaciones uterinas son más frecuentes en pacientes con abortos de repetición que en la población general, con una incidencia media de 12,6% (Grimbizis y cols., 2001). Se piensa que la presencia de malformaciones uterinas perjudica los resultados gestacionales, aumentando la incidencia de abortos precoces y tardíos, partos prematuros (muchas veces como resultado a una ruptura prematura de membranas), así como la tasa de complicaciones obstétricas (como crecimiento intrauterino restringido) (Marcus y cols., 1996; Grimbizis y cols., 2001; Hassan MA y cols., 2010; Chan YY y cols., 2011; Hua y cols., 2011; Revel A, 2012; Fox y cols., 2014; Di Spiezio Sardo A y cols., 2016).

El útero septo ha sido generalmente asociado con los peores resultados reproductivos, con tasas de supervivencia fetal entre 6 y 28%, y tasas de aborto tan altas como 60%. Sin embargo, parece que a pesar de que los resultados reproductivos en pacientes con úteros septos no son buenos, son similares a los de las pacientes con úteros bicorne. En un estudio de 196 pacientes con útero septo no tratado y un total de 499 gestaciones, reveló una media de 44,1% de tasa de aborto, una media de 22,3% de parto prematuro, una media de 32,9% partos a término y una media del 50% de tasa de recién nacido vivo (Grimbizis y cols., 2001).

Muchos autores han informado de malos resultados reproductivos en las pacientes expuestas a DES (Valle y cols., 1988). En 1984, Kaufman y su grupo demostraron que la probabilidad de un resultado exitoso del embarazo se reducía si la configuración uterina era anormal (Kaufman y cols., 1984). En 1986, informó de un aumento del riesgo de infertilidad de 1,49 con la presencia de útero en T, 2,26 con la presencia de una constricción media,

y de 2,63 cuando las dos anomalías están presentes (Kaufman y cols., 1986). Incluso el resultado reproductivo aparece a menudo comprometido, con aumento de la incidencia de gestaciones ectópicas, abortos y partos prematuros (Kaufman y cols., 1984; Kaufman y cols., 1986) mientras la tasa de implantación tras la fertilización in vitro está disminuida. La alta prevalencia de gestaciones ectópicas en mujeres con cavidades dismórficas fue estudiada por primera vez por Fernandez y su grupo (Fernandez H y cols., 2011). El estudio de Haydardedeoglu y su grupo demuestra que las mujeres con infertilidad secundaria y cavidades dismórficas tienen más altas las tasas de embarazo ectópico. Tras la corrección de la cavidad uterina, la tasa de gestación ectópica descendió hasta alcanzar la esperada para la población. Este aumento de tasa de gestaciones ectópicas puede ser explicado por el aumento de la contractibilidad uterina y disminución de la implantación endometrial que presentan los úteros dismórficos (Haydardedeoglu B y cols., 2018).

La relación de las adherencias intrauterinas y la infertilidad parecen ser similares a la de los úteros dismórficos y están en relación con la disminución de la cavidad uterina (Cholkeri-Singh A y cols., 2015; Haydardedeoglu B y cols., 2018).

Si bien la asociación entre las malformaciones uterinas y los pobres resultados reproductivos parece ser aceptada en general y respaldada por la evidencia científica disponible (Chan y cols., 2011; Fernandez y cols., 2011), la etiología exacta y los procesos fisiopatológicos que subyacen a la infertilidad y al aborto siguen siendo inciertos. Hay estudios que sugieren que el endometrio que recubre el tabique es anormal y, por lo tanto, una zona deficiente para la implantación (Chan y cols., 2011).

2.1.5 INCIDENCIA

Es difícil determinar la incidencia de las malformaciones uterinas en la población general, debido a que la mayoría de las mujeres afectas no presentan problemas reproductivos (Valle y cols., 2013). La prevalencia de las malformaciones uterinas en pacientes con

fallo de implantación y aborto de repetición está aumentada en comparación con la población en general (Chan y cols., 2011).

La incidencia de las AM varía según la población estudiada y el método diagnóstico utilizado. En un estudio realizado en el Hospital de la Universidad de Copenhague, la prevalencia de las anomalías müllerianas en la población general fue del 9,8%. La mayoría tenían útero arcuato 6,8%, útero subsepto en el 2,7%, septo completo en el 1,6% y útero unicornio el 1,6%. Se diagnosticaron significativamente con más frecuencia en nulíparas 20%, comparadas con multíparas. Las anomalías müllerianas fueron más frecuentes también en mujeres con oligomenorrea comparado con mujeres con reglas normales (Dreisler y cols., 2014). En el estudio de Saravelos en 2008 se observó una prevalencia de anomalías congénitas uterinas de 6,7% (95% IC, 6,0–7,4) en la población general/fértil, 7,3% (95% IC, 6,7–7,9) en la población infértil y 16,7% (95% IC, 14,8–18,6) en las pacientes con abortos de repetición (Saravelos y cols., 2008).

La prevalencia en la población infértil se observó que era similar a la de la población general/fértil. Sin embargo, parece existir una prevalencia aumentada de úteros septos en la población infértil. Además, la alta prevalencia de útero arcuato en las pacientes con abortos de repetición (12,2%) refleja el papel importante de esta deformidad en las pacientes con abortos de repetición, algo que no debería de ser subestimado. La relación entre la mayor parte de las anomalías uterinas congénitas y el aborto de repetición ha sido bien documentado en la literatura; además, se ha sugerido que el tratamiento de ciertas anomalías podría aumentar los resultados gestacionales (Homer y cols., 2000; Grimbizis y cols., 2001; Taylor y cols., 2008).

En el estudio de Chan en 2011, la prevalencia de las anomalías uterinas fue de 5,5% (95% IC, 3,5–8,5) en la población general, 8,0% (95% IC, 5,3–12) en las pacientes con infertilidad, 13,3% (95% IC, 8,9–20,0) en aquellas pacientes con antecedente de aborto y 24,5% (95% IC, 18,3–32,8) en aquellas con anteceden-

te de aborto e infertilidad. Según este estudio, el útero arcuato es más común en la población general (3,9%; 95% CI, 2,1–7,1), y su prevalencia no se ve aumentada en grupos de riesgo. En contraste, el útero septo es la anomalía más común en las poblaciones de alto riesgo (Chan y cols., 2011).

En el 2018, Prior y su grupo publicaron la prevalencia de las malformaciones uterinas en la población subfertil a la que se le iba a someter a técnicas de reproducción asistida. Realizaron el diagnóstico con ecografía 3D, estudiando un total de 2375 pacientes, de las cuales 1943 (81,8%) presentaban útero normal y 432 (18,2%) una malformación uterina. Las malformaciones uterinas más diagnosticadas fueron útero arcuato (n=387(16,3%)) y sub-septo (n=16(0,7%)) (Prior y cols., 2018).

2.2 FALLO DE IMPLANTACIÓN

Se define la implantación como el proceso por el cual un embrión en fase de blastocisto se adhiere a la pared uterina y penetra primero en el epitelio y luego el sistema circulatorio de la madre, para formar la placenta, y continuar así su desarrollo. Durante la misma se ponen en marcha múltiples mecanismos interrelacionados, que van a depender tanto del cigoto como del endometrio. El periodo de tiempo en el que se produce ha de coincidir con la fase de máxima receptividad uterina, conocido como “ventana de implantación”. Este periodo es variable en cada especie; en los seres humanos se extiende desde el día 6 hasta el día 10 postovulación, lo que en un ciclo ideal supone desde el día 20 hasta el día 24. Los lugares más frecuentes de implantación se localizan en el tercio medio y superior de la pared posterior, que son los lugares eutópicos.

La implantación es un periodo que consta de 3 fases distintas, relacionadas y consecutivas, denominadas aposición, adhesión e invasión (Bajo Arenas y cols., 2007; Cakmak y cols., 2011).

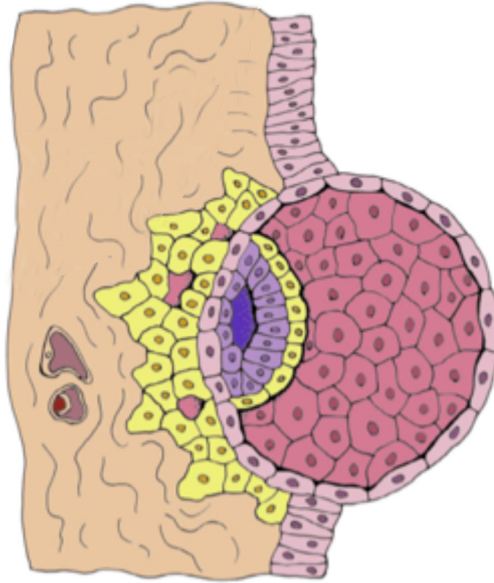


Figura 6 La fase inicial de la implantación, cuando el embrión invade la capa epitelial del endometrio y se introduce en el estroma (Coughlan y cols., 2014).

2.2.1 APOSICIÓN

Durante la aposición, el blastocisto humano “encuentra” su lugar de implantación orientándose de forma específica con su polo embrionario dirigido hacia el epitelio endometrial superficial. Durante esta fase (día 6 postovulación), la conexión morfológica entre blastocisto y endometrio aún no se ha producido.

2.2.2 ADHESIÓN

En la fase de adhesión, entran en contacto directo el epitelio luminal endometrial y el trofoectodermo del blastocisto, con lo que el embrión queda inicialmente “pegado” al útero. El mecanismo molecular por el cual el trofoblasto y el epitelio endometrial parecen relacionarse es a través de las moléculas de adhesión.

2.2.3 INVASIÓN

Finalmente, durante la invasión el trofoblasto embrionario penetra y desplaza el epitelio endometrial, y destruye la membra-

na basal introduciéndose en el estroma e invadiendo los vasos uterinos. El intervalo de tiempo entre adhesión e invasión varía según las especies desde inmediatamente hasta 24 horas. La invasión se produce debido a proteasas unidas a la membrana del trofoblasto o secretadas al espacio extracelular. En el momento adecuado estas proteasas serán anuladas por inhibidores específicos producidos tanto por la decidua como por el mismo embrión, limitando así la capacidad invasiva del trofoblasto.

Los esteroides ováricos (estradiol y progesterona) actúan de forma sistémica regulando las integrinas y citocinas endometriales, así como los pinópodos, preparando el endometrio para su periodo de máxima receptividad. Una vez que el endometrio se encuentra preparado, es el blastocisto en respuesta a este endometrio el que inicia un diálogo paracrino imprescindible para la implantación. El blastocisto implantado se comunica con el ovario materno mediante la producción de gonadotropina coriónica humana (HCG).

En la actualidad disponemos de dos marcadores de receptividad epitelial, uno bioquímico y otro morfológico. El marcador bioquímico es la existencia de un patrón de expresión de integrinas adecuado. El marcador morfológico más importante es la presencia de unas formaciones saculares en la porción apical de las células epiteliales denominadas pinópodos. Las células epiteliales pierden sus microvilli y desarrollan estas estructuras, que aparecen fugazmente en el día 20 del ciclo y permanecen de 24 a 48 horas, transcurridas las cuales regresan. Su función parece ser la succión de líquido endometrial haciendo coalescer las paredes endometriales y favoreciendo la aposición del embrión.

2.2.4 FALLO DE IMPLANTACIÓN RECURRENTE

En la práctica clínica, se considera que la implantación es exitosa cuando ecográficamente hay evidencia de saco gestacional. Algunas parejas no consiguen concebir tras varios ciclos de FIV/ICSI con transferencia de embriones de buena calidad sin encontrar ninguna causa obvia, convirtiéndose en un problema im-

portante. El fallo de implantación recurrente es un problema para los centros de reproducción, ya que las técnicas reproductivas sin éxito, suponen una carga psicológica, emocional y económica para las parejas de infertilidad y para los especialistas que intentan ayudarles (Cousineau *y cols.*, 2007).

Tras la extendida aplicación de técnicas de reproducción asistida, particularmente FIV/ICSI, surgió un estado caracterizado por numerosos fracasos para conseguir concebir que se denominó el fallo implantación recurrente (RIF). A pesar de las numerosas publicaciones sobre este término, no hay una definición universalmente aceptada del mismo (Simon *y cols.*, 2012). En los diferentes artículos que se publica la tasa de implantación en diferentes clínicas, sugieren que la tasa máxima de implantación es del 40% al 60% (Timeva *y cols.*, 2014). Por ello, es obvio que no todos los embriones de buena calidad implantarán exitosamente en cada ciclo.

La primera definición de fallo de implantación recurrente hace veinte años por Coulam, consistía en aquellos pacientes con 12 embriones transferidos tras varios procedimientos sin conseguir gestación. Existen una gran variedad de definiciones para el Fallo de Implantación Recurrente (RIF) (Tan *y cols.*, 2005; Sharif *y cols.*, 2010; Shufaro *y cols.*, 2011; Penzias *y cols.*, 2012; Coughlan *y cols.*, 2014; Polanski *y cols.*, 2014; Bord *y cols.*, 2015), entre ellas se ha considerado la incapacidad de concebir después de 2-6 ciclos de FIV en el que se han transferido 10 embriones de alta calidad en la cavidad uterina (Timeva *y cols.*, 2014). Se trata de una definición dinámica que depende de la población de pacientes estudiada. Sin embargo, habida cuenta de la tendencia a transferir un número cada vez menor de preembriones, posiblemente en el futuro debería modificarse dicha definición.

Para definir el fallo de implantación recurrente, los investigadores tienen en cuenta dos criterios: en primer lugar el número de embriones transferidos; y en segundo lugar el número de transferencias embrionarias realizadas.

Hoy en día, dada la tendencia a transferir uno o dos embriones, la definición de fallo de implantación recurrente no está clara. No existiendo universalmente una definición aceptada a pesar de existir varias publicaciones sobre el fallo de implantación recurrente.

Hay dos factores principales que influyen en el éxito o fallo de implantación: la madre y el embrión. El factor materno se subdivide en patología uterina o enfermedades generales como la trombofilia o alteraciones inmunitarias que pueden perjudicar o prevenir una implantación exitosa.

Se cree que serían importantes los esfuerzos para definir el fallo de implantación recurrente y sus diferentes tipos, elaborando guías para el tratamiento que resultaría en un aumento de oportunidades de concebir para los pacientes (Timeva y cols., 2014).

La histeroscopia ha sido recomendada por varios investigadores en las mujeres con fallo de implantación recurrente (Urman y cols., 2005), porque se ha demostrado que mejora significativamente el resultado del tratamiento con técnicas de reproducción en mujeres con fallo de implantación recurrente (Demerol y cols., 2004; Arefi y cols., 2008; Aletebi y cols., 2010; Coughlan y cols., 2013).

Curiosamente, varios estudios han demostrado que la lesión local del endometrio por biopsia endometrial aumenta las tasas de implantación y embarazo en los siguientes ciclos de transferencia de embriones de FIV (Barash y cols., 2003; Almog y cols., 2010; Cakmak y cols., 2011; Potdar y cols., 2012; Fatemi y cols., 2013; Di Spiezio y cols., 2015; Nastri y cols., 2015). Aunque no existe la suficiente evidencia científica para apoyar el uso de la biopsia endometrial en las mujeres con fallo de implantación recurrente (Panagiotopoulou y cols., 2015). Di Spiezio, apoya que la corrección quirúrgica de las anomalías de Müller puede producir una remodelación de la cavidad uterina, no sólo macroscópica (es decir, morfología y vascularización), sino tam-

bién cambios microscópicos, es decir, receptividad endometrial (Di Spiezio *y cols.*, 2015). Existen varios mecanismos por los cuales la biopsia endometrial puede aumentar su receptividad y mejorar la tasa de embarazo clínico. La lesión local al endometrio de fase proliferativa de los pacientes de FIV podría inducir la decidualización del endometrio y aumentar la implantación. La biopsia endometrial también puede provocar la cicatrización de heridas, implicando una secreción masiva de diferentes citoquinas y factores de crecimiento, que son beneficiosos para la implantación del embrión (Barash *y cols.*, 2003; Cakmak *y cols.*, 2011). La lesión también puede reclutar células madre en el endometrio; se ha demostrado que las células madre adultas dan lugar al endometrio, tal vez creando un endometrio parcialmente nuevo, libre de defectos epigenéticos (Cakmak *y cols.*, 2011).

2.3 PAPEL DE LA HISTEROSCOPIA

2.3.1 ESTUDIOS QUE ANALIZAN EL EFECTO DE LA HISTEROSCOPIA SOBRE RESULTADOS GESTACIONALES.

La histeroscopia ha sido considerada el “patrón oro” para la evaluación de la cavidad uterina; sin embargo, la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE), indica que la histeroscopia solo debe ser utilizada para confirmación y tratamiento de patologías uterinas sospechadas en la ecografía, en la histerosalpingografía o después del fallo de implantación. Asimismo, la Organización Mundial de la Salud (OMS), recomienda de rutina solamente la HSG para la mujer infértil, debido a que no solo evalúa cavidad uterina, sino que también provee información acerca de la permeabilidad de las trompas uterinas, manteniendo para la histeroscopia, las mismas indicaciones que la ESHRE. A pesar de las recomendaciones dadas por la OMS y la ESHRE, algunos especialistas sugieren que la práctica sistemática de este procedimiento mejora la eficacia del estudio de la pareja infértil (Shushan *y cols.*, 1999; El-Toukhy *y cols.*, 2009; El-Mazny *y cols.*, 2011).

Retrasar la realización de la histeroscopia en el estudio de la paciente infértil, genera retraso en el diagnóstico y el tratamiento adecuado de las pacientes en busca de fertilidad.

Actualmente existe la propuesta de múltiples autores de incluir la histeroscopia como método de rutina para la evaluación de la cavidad uterina de la paciente infértil, en vista de la alta prevalencia que se ha observado en los últimos años de hallazgos anormales en la cavidad uterina en estas pacientes (Bosteels *y cols.*, 2010; Koskas *y cols.*, 2010; Pundir *y cols.*, 2010; Shawki *y cols.*, 2012; Smit *y cols.*, 2012; Bello *y cols.*, 2013; Moini *y cols.*, 2012; Bosteels *y cols.*, 2013; Cenksoy *y cols.*, 2013).

En el estudio de Doldi, la frecuencia de patología intrauterina insospechada diagnosticada por histeroscopia en 300 pacientes con FIV programada fue del 40%; las 300 pacientes tenían Histerosalpingografía normal en los 12 meses anteriores y ecografía normal en los 2 meses anteriores (Doldi *y cols.*, 2005). La frecuencia de las distintas patologías menores diagnosticadas fue: pólipos endometriales = 78 (el 65%), hiperplasia endometrial= 20 (el 17%), atrofia endometrial = 16 (el 13%), y otros (endometritis, adherencias) = seis (el 5%). En el estudio de Shamma, a pesar de HSG normal, se diagnosticó patología uterina en 12/28 (el 43%) de los pacientes con histeroscopia previa a la FIV (Shamma *y cols.*, 1992).

La frecuencia de patologías no diagnosticadas en pacientes con fallo de implantación varía entre 18 y el 50% (Goldenberg *y cols.*, 1991; Kirsop *y cols.*, 1991; La Sala *y cols.*, 1998; Schiano *y cols.*, 1999; Oliveira *y cols.*, 2003; Demiroglu *y cols.*, 2004; Rama Raju *y cols.*, 2006). La definición de fallo de implantación en todos estos estudios fue no conseguir concepción tras dos ciclos de FIV, con más de dos preembriones de buena calidad transferidos por ciclo.

En el estudio retrospectivo de Schiano, el papel de la histeroscopia fue evaluado en 73 mujeres que tenían dos fallos de implantación de FIV (Schiano *y cols.*, 1999). En la mitad de los casos,

una alteración menor fue diagnosticada. La tasa de embarazo fue del 22% tras la corrección de patologías intrauterinas.

Otros autores, en un estudio observacional prospectivo, evaluaron 55 pacientes que no concibieron tras FIV a pesar de transferir dos preembriones de buena calidad. Todos los pacientes tenían una cavidad uterina normal en la histerosalpingografía en el año previo. En 25 pacientes (45%) se diagnosticó por histeroscopia: mioma submucoso (n=2), pólipo (n=10), adherencias (n=6), endometritis (n=7). En 13 de las pacientes se sospechaba patología uterina previa (tres de 30 sin alteraciones en histeroscopia y 10 de 25 con alteraciones diagnosticadas). Las alteraciones no diagnosticadas en ecografía fueron diagnosticadas por histeroscopia en 15 de 25 pacientes con alteraciones. Tras la corrección por histeroscopia se realizó un tercer ciclo de FIV. Se consiguió embarazo en el 50% frente al 20% e implantación en el 19% frente al 6% las tasas de embarazo eran considerablemente más altas en las pacientes en las que se trató la patología uterina que en las que presentaban cavidad uterina normal. Los autores concluyeron que la incidencia de patologías no reconocidas es alta en pacientes con el fracaso de implantación y la histeroscopia debería ser aplicada en tales casos (Oliviera y cols., 2003).

El papel de la histeroscopia fue también evaluado en dos estudios aleatorizados controlados (Demiroglu y Gürgan, 2004; Raju y cols., 2006). Un total de 421 pacientes que tenían dos o más ciclos de FIV fracasados se aleatorizaron en dos grupos, a los que no se realizó histeroscopia diagnóstica (el Grupo I; n=211) y el grupo en el que se realizó histeroscopia diagnóstica (Grupo II; n=210). Las 421 pacientes tenían HSG normal. La histeroscopia fue normal en 154 pacientes (el 73%; Grupo IIa). Una alteración fue diagnosticada en 56 pacientes (el 27%; Grupo IIb), incluyendo pólipo endometrial (n=33), adherencias endometriales (n=18) y adherencia cervical (n=5). Todas las patologías intrauterinas fueron corregidas en el mismo tiempo. Las tasas de embarazo fueron respectivamente 22%, el 33% y el 30%, Grupos I, IIa y IIb

($P < 0,05$ para el Grupo I contra el Grupo IIa y el Grupo I contra el Grupo IIb). Las tasas de aborto de los tres grupos fueron comparables. Los autores concluyeron que la histeroscopia rutinaria debería ser realizada en ciclos de FIV fracasados. En otro estudio aleatorizado controlado (Raju y cols., 2006) de 520 pacientes con HSG normal y dos o más ciclos de FIV fracasados con dos o más preembriones de buena calidad transferidos por procedimiento se aleatorizaron en grupo sin histeroscopia (la $n=265$) y grupo con histeroscopia ($n=255$). La histeroscopia fue normal en 160 pacientes (el 63%; Grupo IIa). Algunas alteraciones se diagnosticaron por histeroscopia en 97 pacientes (el 38%; Grupo IIb), incluyendo pólipo endometrial ($n=34$), estenosis cervical ($n=30$), hiperplasia endometrial ($n=12$), sinequias ($n=12$), útero septo ($n=8$) y miomas ($n=1$). Todas las patologías intrauterinas fueron corregidas en el momento de histeroscopia. Las tasas de embarazo de los Grupos I, IIa y IIb eran el 26%, el 44% y el 40%, respectivamente ($P < 0,05$ para el Grupo I contra el Grupo IIa y el Grupo I contra el Grupo IIb). Los autores concluyeron que la histeroscopia de rutina debería ser realizada en ciclos de FIV fracasados.

En un estudio retrospectivo de casos y controles se estudiaron 43 pacientes con fallos de implantación y problemas para concebir en dos o más ciclos previos de FIV con transferencia embrionaria o ICSI con buena calidad embrionaria y con una cavidad uterina aparentemente normal (Gaviño y cols., 2010). Se dividieron en dos grupos, grupo A, a las que no se les realizó histeroscopia de consulta previa a un nuevo ciclo de FIV y grupo B a las que sí se les realizó. A pesar de que gran número de pacientes tenía estudios previos de endometrio aparentemente sano, con la histeroscopia de consultas se comprobó lo contrario. Se observó una mejora importante en las tasas de embarazo en las pacientes a las que se les realizó la histeroscopia antes de la fertilización in vitro, transferencia embrionaria e inyección intracitoplasmática del espermatozoide, particularmente en las que se encontró y corrigió la patología endometrial, aunque dado el tamaño de la muestra las diferencias no alcanzaron significación estadística.

Sin embargo, en el estudio de Fatemi y su grupo en 2010, la prevalencia observada de patología intrauterina insospechada previamente a su primer tratamiento de FIV/ICSI fue menor que la descrita previamente (11 versus 20-45%) (Fatemi y cols., 2010).

Hay una falta de datos sobre el impacto de patologías menores intrauterinas y su corrección sobre el resultado de FIV. En pacientes con fallo de implantación, las tasas de embarazo parecen ser mejores en pacientes con histeroscopia normal o con patología uterina corregida. Son necesarios estudios prospectivos aleatorizados en pacientes con fallo de implantación y ninguna sospecha de patología intrauterina para delinear el papel de la histeroscopia en tales pacientes (Galliano y cols., 2015).

El hallazgo del efecto beneficioso del screening histeroscópico en diversos estudios, combinado con la alta prevalencia observada de las alteraciones de la cavidad uterina, ha conducido a un debate general sobre el efecto beneficioso de las pruebas diagnósticas de la cavidad uterina preFIV.

Sin embargo, en el estudio de El-Toukhy y su grupo concluyen que la realización de una histeroscopia ambulatoria en mujeres con cavidad uterina normal por ecografía e historia de ciclos FIV fallidos no mejora la tasa de recién nacido vivo y debe realizarse investigación específica adicional sobre la efectividad de la corrección quirúrgica de las diferentes anomalías de la cavidad uterina (El-Toukhy y cols., 2016).

2.3.2 TÉCNICA.

Durante casi un siglo, el tratamiento quirúrgico del útero se realizaba por laparotomía e hysterotomía. Varios autores realizaron diferentes cambios en la técnica laparoscópica. Estos procedimientos quirúrgicos necesitaban anestesia y largos periodos postoperatorios. La intervención podía complicarse con infección o sangrado y necesitar antibiótico y transfusiones sanguíneas. Además, al dañar el completo grosor de la pared uterina con la cirugía, las pacientes presentaban un aumento de

ruptura de la cicatriz durante los embarazos posteriores, por lo que era necesario realizar una cesárea.

En 1970, Edström y Ferström, intentaron tratar el útero septo por histeroscopia. Las siguientes tres décadas, la técnica de la metroplastia histeroscópica ha evolucionado considerablemente, y se considera el tratamiento de primera línea en comparación con la laparotomía. Esta técnica quirúrgica tiene múltiples ventajas: reduce el tiempo quirúrgico, así como el tiempo postoperatorio, reduce la morbilidad intraoperatoria y postoperatoria y también disminuye la formación de adherencias que pueden causar infertilidad, e incluso la posibilidad de intentar la gestación en el siguiente ciclo normal (Paradisi *y cols.*, 2014).

La metroplastia histeroscópica puede realizarse en casos seleccionados bajo control laparoscópico (Valle *y cols.*, 2013), para confirmar el diagnóstico, para identificar enfermedades pélvicas y para detectar la perforación accidental del útero durante el procedimiento. Aunque en la actualidad no es imprescindible el uso combinado con laparoscopia, pues si es necesario puede utilizarse de manera concomitante la ecografía abdominal o incluso rectal durante el procedimiento ya que esta puede ser un buen control del nivel de corte. La laparoscopia confirma el diagnóstico diferencial entre útero septo y útero bicorne y puede reducir el riesgo de perforación uterina durante la resección del septo, pero en la actualidad no se usa ya que la ecografía bidimensional y/o tridimensional es igualmente conclusiva, menos invasiva y por lo tanto coste efectiva. Como resultado de los avances tecnológicos y una mayor experiencia quirúrgica, hoy en día se puede realizar la metroplastia histeroscópica ambulatoria sin control laparoscópico ni ecográfico adoptando tres criterios: presencia de tejido vascularizado, inervación sensorial y presencia de tejido a la incisión del septo uterino. Betocchi informó que estos criterios permiten una sección efectiva del tabique del septo en aproximadamente el 80% de los casos (Betocchi *y cols.*, 2007).

La histeroscopia consiste en el acceso a la cavidad endometrial a través del canal cervical, para visualizar y operar el interior de la cavidad uterina. El instrumento utilizado es un telescopio largo, estrecho, conectado a una fuente de luz para iluminar el área a visualizar. Con la paciente en posición de litotomía, se visualiza el cérvix y se introduce la parte distal del histeroscopio y se va avanzando al interior de la cavidad uterina. El extremo proximal está unido a una cámara para transmitir la imagen a una pantalla. Los histeroscopios están disponibles con varios ángulos de visión que van de 0° a 70°, los histeroscopios con ángulo de 30° son los más usados para la histeroscopia diagnóstica. El diámetro del histeroscopio diagnóstico varía de 2,5 mm a 5,5 mm. Se introducen fluidos a través del histeroscopio para irrigar la cavidad endometrial. El flujo continuo a través de canal de entrada y de salida, garantiza la irrigación óptima, la imagen de la cavidad uterina y permite una óptima presión intrauterina y buen grado de distensión de la cavidad. Existen diversos elementos de trabajo semirrígidos como las tijeras. Estos instrumentos son introducidos por el canal de trabajo que muchas veces es el mismo que el canal del flujo de entrada. El flujo de entrada y de salida puede regularse separadamente. La irrigación puede hacerse con gas (CO₂) o con fluidos, la ventaja de este último consiste en una distensión simétrica, y poder limpiar del campo de trabajo la sangre, las burbujas y los posibles fragmentos de material acumulado. Los fluidos que pueden utilizarse son: suero salino y Ringer Lactato, son isotónicos y conductores pueden usarse con energía bipolar; fluidos hipotónicos, no conductores, se utilizan para procedimientos con energía monopolar, como el sorbitol, manitol y la glicina. Una absorción de estos fluidos a grandes volúmenes puede resultar en una intoxicación acuosa.

La histeroscopia es una intervención mínimamente invasiva que puede usarse para diagnosticar y tratar muchas patologías intrauterinas y endocervicales (Alanis y cols., 2008; Ghahiry y cols., 2014). Dada la seguridad y su eficacia, la histeroscopia diagnóstica y quirúrgica se ha convertido en estándar en la práctica ginecológica. Debido a la reducción de tamaño del instru-

mental, la histeroscopia diagnóstica ha reemplazado a los procedimientos quirúrgicos (Emanuel *y cols.*, 2013).

Se han utilizado diferentes métodos e instrumentos para realizar la metroplastia histeroscópica que incluyen tijeras, resectoscopio con garfio monopolar, electrodos bipolares (Versapoint®, Gynaecare), láser de neodimio-YAG, láser de argón o morceadores mecánicos (Garbin *y cols.*, 1998; Homer *y cols.*, 2000; Barranger *y cols.*, 2002; Fernandez *y cols.*, 2011; Paradisi 2014). La elección de la técnica depende del tiempo operatorio, coste de los instrumentos y la tasa de complicaciones.

En la literatura, sólo pocos estudios examinan el impacto de las diferentes herramientas y técnicas para realizar la metroplastia histeroscópica y los resultados reproductivos, y los pocos datos disponibles son contradictorios. Carach encontró mejores resultados reproductivos en las mujeres a las que se les realizó la metroplastia histeroscópica con tijeras que en aquellas intervenidas con resectoscopio (Carach *y cols.*, 1994). Duffy y su grupo, hipotetizan que el uso de electricidad puede causar daño térmico a la vascularización del miometrio, que afectaría adversamente el desarrollo del endometrio que cubrirá el área tratada (Duffy *y cols.*, 1992). En contraste, Fedele, no encontró diferencias estadísticamente significativas entre las pacientes operadas con tijeras, láser de argón o resectoscopio (Fedele *y cols.*, 1993).

Idealmente se debe realizar la cirugía inmediatamente después del sangrado menstrual durante la fase folicular temprana, donde el endometrio está al mínimo. La cavidad uterina se dilata y se inspecciona el canal endocervical al inicio de la histeroscopia, una vez dentro de la cavidad uterina, se realiza una inspección sistemática con evaluación panorámica de la cavidad uterina desde la región ístmica, seguida de una valoración de aproximación del fondo uterino, las paredes laterales, la pared anterior y posterior, los cuernos y orificios tubáricos. Se completa el informe con: aspecto del endometrio; forma de la cavidad uterina; presencia y posición de anomalías estructurales.

El objetivo del tratamiento de las malformaciones uterinas congénitas es normalizar la morfología de la cavidad uterina que se consigue ampliando la cavidad. Con ello se pretende aumentar las posibilidades de embarazo y reducir la tasa de aborto.

La decisión de realizar la corrección quirúrgica del septo se debe basar en la historia reproductiva más que en la presencia de un útero septo. La metroplastia histeroscópica para la resección del septo en pacientes con infertilidad o abortos de repetición es un método efectivo y seguro (Tehraninejad y cols., 2013). El útero con septo parcial o completo que no está asociado a infertilidad, aborto recurrente o a un parto prematuro, no requiere corrección quirúrgica. El procedimiento quirúrgico de elección es la resección histeroscópica del septo uterino (Bettocchi y cols., 2007).

En la revisión Cochrane en 2017 de resección del septo uterino en mujeres en edad reproductiva, concluyen que la resección del septo uterino por histeroscopia se realiza en todo el mundo para mejorar los resultados reproductivos. En la actualidad, no existen pruebas que respalden el procedimiento quirúrgico en estas mujeres. Se necesitan estudios randomizados controlados (Rikken y cols., 2017). En 2020, Rikken y su grupo han publicado un estudio de cohortes multicéntrico, en el que evalúan los resultados reproductivos tras el tratamiento histeroscópico del útero septo y lo comparan con el tratamiento expectante, no obteniendo mayores tasas de recién nacido vivo tras el mismo. Sin embargo, el estudio es retrospectivo, no es aleatorizado y las pacientes que fueron tratadas podrían ser pacientes con peor pronóstico reproductivo, ya que gran parte de las pacientes en el grupo control fueron diagnosticadas durante la cesárea (Rikken y cols., 2020).

No hay criterios estandarizados para la cirugía reconstructiva del útero en T y cavidades dismórficas, porque muchas de estas pacientes no tienen síntomas obvios y pueden llevar a cabo un embarazo a término.

Se han descrito recientemente diferentes técnicas para realizar la metroplastia histeroscópica en las cavidades dismórficas, no existiendo ninguna universalmente instaurada.

Fernandez y su grupo en 2011, describen el tratamiento del útero en T con el gancho o la sonda bipolar 5F, que es introducida en el cuerno uterino y realizando una incisión desde el fondo hasta el istmo, bajo visión directa. Esta incisión es perpendicular a la pared lateral del útero y su profundidad disminuye a medida que avanza la incisión. Realizan dos incisiones en el mismo surco, hasta que la cavidad uterina es normal, triangular y simétrica. Las mismas incisiones se repiten en la otra pared lateral. La profundidad de la incisión no supera los 5-7 mm (Fernandez y cols., 2011).

Grimbizis GF, describe en su estudio la técnica que utiliza para realizar la metroplastia (Grimbizis y cols., 2015). Comienza introduciendo el histeroscopio en la cavidad uterina y confirmando el útero en T. En el caso de utilizar el histeroscopio Trophy, realiza una discreta activación de la vaina operatoria y realizando una dilatación visual progresiva del canal cervical hasta un diámetro de 4,4 mm. Utilizando las tijeras afiladas de 5 Fr, realiza una línea de incisión del ostium tubárico al istmo uterino. Después, realiza incisiones sucesivas a lo largo de la línea del istmo a los cuernos, manteniendo las tijeras paralelas a las paredes anterior y posterior. Las incisiones se realizan para alinear el orificio tubárico interno con el punto istmo de referencia, logrando una forma de pera como cavidad. La profundidad de la incisión está determinada como para la incisión del septo por la referencia anatómica, la vascularización miometrial y la zona de seguridad de aproximadamente 10 mm de miometrio medidos por ecografía transvaginal. El sangrado miometrial, puede controlarse con el uso de la aguja bipolar o la sonda de coagulación (Grimbizis y cols., 2015).

En el caso que el cirujano realice una incisión con la aguja bipolar, deben cumplirse las reglas de la cirugía bipolar para un

buen corte, un firme contacto con el tejido previamente al activar el modo corte. Por esta razón, se recomienda insertar la aguja en la pared uterina mecánicamente y sólo entonces activar la corriente de corte con un movimiento medial, teniendo cuidado para minimizar el daño térmico de la pared lateral del miometrio (Grimbizis *y cols.*, 2015).

Para la cirugía monopolar y los electrodos de vaporización, como el Versapoint, la incisión lateral se realiza de manera convencional, con un suave contacto del tejido en el que no se utiliza fuerza mecánica (Grimbizis *y cols.*, 2015).

La técnica HOME-DU (Metroplastia histeroscópica ambulatoria para expandir el útero dismórfico), descrita por Di Spiezio en 2015, consiste en realizar dos incisiones con un electrodo bipolar en los anillos de constricción fibromuscular en el área ístmica de las paredes laterales uterinas. A continuación, se realizan cuidadosamente otras incisiones en las paredes uterinas anterior y posterior desde el fondo hasta el istmo. La profundidad de todas las incisiones no excede de 5-6 mm (Di Spiezio *y cols.*, 2015).

En algunos casos se puede practicar una histeroscopia de control posterior al primer sangrado deprivativo (Nouri *y cols.*, 2010) para evaluar el estado de cicatrización de las paredes intervenidas, liberando las posibles adherencias que se encuentren.

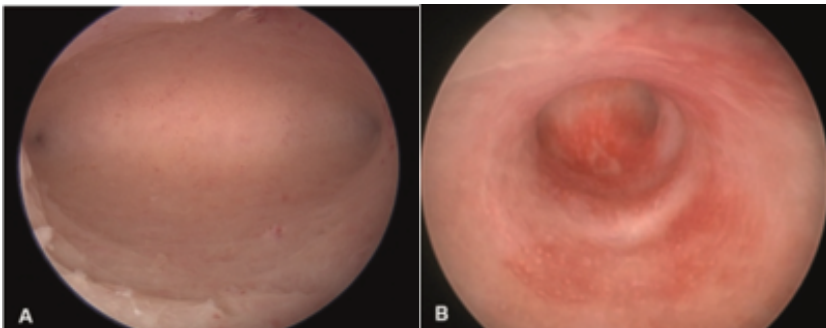


Figura 7 Cavidades uterinas. A: Cavidad uterina normal. B: Útero en T. (Ferro *y cols.*, 2018)

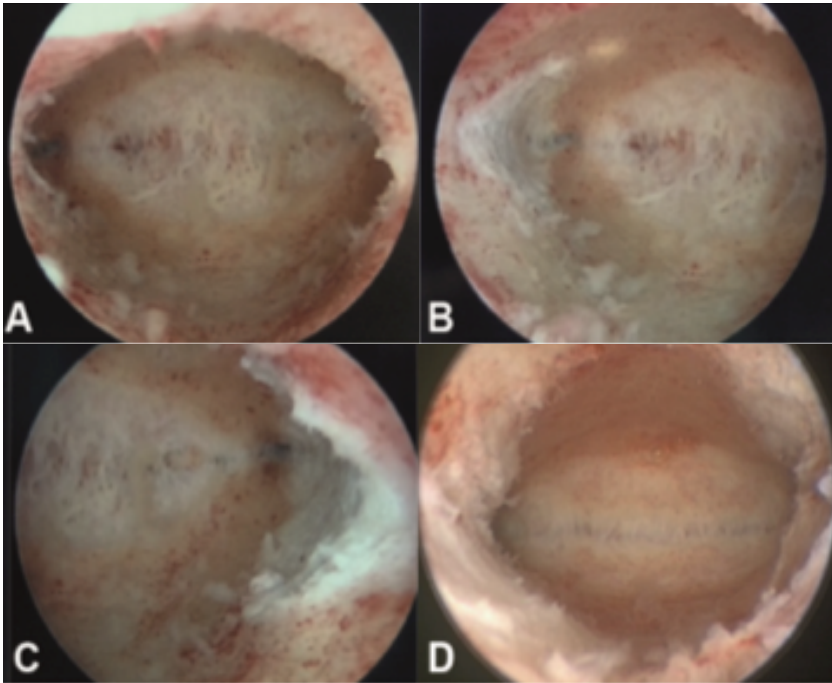


Figura 8 Metroplastia: A- Corte en el fondo prominente en la cavidad de un útero en T, como una cavidad de un útero arcuato. B: Corte en la pared lateral derecha de la cavidad uterina. C- Corte en la pared cavidad izquierda de la cavidad uterina. D- Visión panorámica de la metroplastia (Ferro y cols., 2018).

2.3.2.1 Cuidados postoperatorios:

La principal preocupación postoperatoria es la posible formación de adherencias intrauterinas (IUA) (Yang y cols., 2013) y se cuestionan las medidas postoperatorias que pueden contribuir a reducir el riesgo de formación de adherencias (Grimbizis y cols., 2015):

-**Estrógenos:** la utilización de estrógenos como terapia adyuvante perioperatoria se ha sugerido para prevenir las adherencias recurrentes, basado en su papel de estimulación y de mejora del crecimiento endometrial vía angiogénesis. Una reciente revisión sistemática concluye que en el paciente con IUA, la hormonoterapia es beneficiosa, sin embargo, la estrogénoterapia necesita combinarse con tratamiento auxiliar para obtener los máximos resultados (Grimbizis y cols., 2012; Johary y cols., 2014). La ma-

yoría de los estudios, utilizan una combinación secuencial estrógeno-progesterona de dos meses. En el caso de perfiles endocrinológicos normales con ciclos regulares no se recomienda terapia estrogénica adyuvante.

-Antibióticos: La prevalencia de la infección tras una histeroscopia quirúrgica es baja, 1%. A pesar de que el antibiótico se utiliza todavía extensamente tras la cirugía histeroscópica, ensayos recientes no encuentran evidencia del beneficio y recomiendan no implementar antibioprofilaxis de rutina ya que no reduce el riesgo de infección (Grimbizis y cols., 2012; Deffieux y cols., 2014).

-Histerocontrol: La mayoría de las series publicadas informan del uso de una histeroscopia temprana con el fin de diagnosticar y tratar las adherencias en la misma histeroscopia (Grimbizis y cols., 2012; Deffieux y cols., 2014).

-Ácido hialurónico (Hyalobarrier©, Fidia Advanced Biopolymers SRL, Padova, Italy) en la cavidad uterina tras la cirugía como una barrera mecánica entre las paredes uterinas, lo que evita la formación de adherencias (Ferro y cols., 2016).

2.3.2.2 Complicaciones:

Se piensa que la infertilidad y las complicaciones obstétricas son más comunes en mujeres con úteros dismórficos que en aquellas con cavidades normales.

La tasa de complicaciones durante y tras una histeroscopia de corrección del útero en T, es baja y puede clasificarse en intraoperatoria y postoperatoria. El principal riesgo intraoperatorio son la perforación y la hemorragia. Esta complicación aumenta cuando se realiza la dilatación cervical y se utiliza el resectoscopio. En la literatura sólo hay un caso de perforación uterina y un caso de hemorragia tras cirugía del útero en T (Fernandez y cols., 2011). Otras posibles complicaciones como la sobrecarga de fluidos, embolismo gaseoso, peligro electroquirúrgico o complicaciones anestésicas no se han registrado hasta ahora.

Las complicaciones postoperatorias que deberían precisar atención son la formación de adherencias postoperatorias, insuficiencia cervical y la placentación anómala.

- La formación de adherencias intrauterinas es la complicación más frecuente tras la metroplastia histeroscópica. Aubriot y su grupo informaron en una serie de 51 pacientes operadas con el resectoscopio monopolar hasta el 33% de adherencias moderadas (Aubriot y cols., 2001). Fernandez utilizando diferentes enfoques informa de una incidencia del 5%. En la serie de Grimbizis en las 100 cirugías realizadas, utilizando sólo tijeras, encontraron un caso de adherencias moderadas y tres de adherencias mínimas.

-Placentación anómala: se ha descrito también como una complicación tras la corrección quirúrgica del útero en T. Dos casos de placenta acreta publicados por Aubriot y tres casos de retención placentaria descritos por el grupo de Grimbizis, dónde uno de ellos, fue seguido de una hemorragia postparto severa. La profundidad de las incisiones miometriales y la alteración de la vascularización en pacientes con úteros en T puede jugar un papel en la patofisiología.

-Insuficiencia cervical: Fernandez y su grupo informaron de 10 casos de cerclaje tras cirugía del útero en T en 97 pacientes, de los que 5 casos, tenían historia previa de incompetencia cervical. Factores confusos son el uso de dilatación cervical y el antecedente de la exposición al DES que puede asociarse con insuficiencia cervical. Ninguna de las 100 pacientes del estudio de Grimbizis, se complicó con insuficiencia cervical postoperatoria.

2.4 METROPLASTIA COMO TRATAMIENTO CORRECTOR DE LA CAVIDAD UTERINA

Los úteros dismórficos o clase U1, de acuerdo con la clasificación de la ESHRE, diferencia estos úteros de los úteros normales tan sólo por una deformación sutil de la cavidad uterina. El

útero en T (U1a) es un subtipo de útero dismórfico caracterizado por una cavidad estrecha debido al grosor de las paredes laterales, con una proporción del cuerpo cervical normal y grosor normal del miometrio fúndico. Una combinación del útero en T con un aumento del grosor miometrial fúndico puede ser asignado en el grupo U1c para proporcionar un claro diagnóstico diferencial entre el útero en T (U1a), útero infantil (U1b) y las formas mixtas (U1c).

Debido a la administración de la hormona dietilestilbestrol (DES) durante el embarazo desde los años 50 a finales de los 60, hubo un aumento iatrogénico significativo en la incidencia de los úteros en T, y esta población específica se ha estudiado extensivamente (Acien P y cols., 2011).

Aunque este grupo de pacientes ha pasado su edad reproductiva y no contribuirá a la prevalencia nunca más, una cuestión importante es si las observaciones realizadas en los úteros expuestos a DES, pueden traducirse a los úteros no expuestos al DES. Otros factores pueden estar implicados en el desarrollo y el útero en T puede encontrarse en pacientes en las que no ha habido exposición al DES (Grimbizis y cols., 2012).

La primera descripción del tratamiento quirúrgico histeroscópico en las pacientes con úteros en T y alteraciones de la fertilidad fue realizada por Nagel y Malo (Nagel y cols., 1993). Ellos demostraron la factibilidad para aumentar la cavidad uterina mediante incisiones en las paredes laterales obteniendo buenos resultados clínicos. Sus resultados mostraron un resultado exitoso de partos a término en tres de seis pacientes con abortos espontáneos recurrentes, y no mostraron éxito en dos mujeres con infertilidad primaria. En su estudio concluyeron que la metroplastia era factible, segura y útil en pacientes con pérdidas gestacionales recurrentes, pero dudaron en la mejora de la fertilidad en pacientes con dificultades para concebir.

El grupo de Fedele en 1993 mostró unas tasas de gestación y de recién nacido vivo a los 36 meses de la metroplastia histeroscópica, que alcanzaban el 89% y el 75% en el útero septo, y del 80% y del 67% en el grupo del útero subsepto (Fedele y cols., 1993).

En 1996, Katz publicó un estudio similar con ocho mujeres con útero en T. Los resultados postoperatorios disponibles para siete de las ocho mujeres con esterilidad secundaria mostraron cuatro embarazos a término en tres mujeres, un embarazo ectópico y ningún aborto (Katz y cols., 1996).

En la serie de Garbin de 24 mujeres: 10 tuvieron 12 embarazos intrauterinos (10 a término, un parto prematuro y un aborto espontáneo antes de las 12 semanas), la tasa clínica de embarazo fue de 45,8%. Entre ellas, tres mujeres con infertilidad primaria dieron a luz a tres recién nacidos vivos. Estos resultados sugieren que una mejora de la cavidad uterina puede dar lugar a una mejora de los resultados gestacionales y gestaciones a término en mujeres con abortos espontáneos previos o infertilidad primaria. El tiempo de seguimiento fue de 20,3 meses (Garbin y cols., 1998).

Similarmente, Barranger en 2002 publicó, un aumento de la tasa de parto de 3,8% a 63,2%, tras la histeroscopia en una serie de 29 pacientes con útero hipoplásico e infertilidad primaria y/o aborto recurrente y/o parto prematuro. La media de seguimiento fue de 40 meses. (Barranger y cols., 2002).

Posteriormente, en 2011, Fernandez realizó un estudio de los resultados obstétricos tras el tratamiento quirúrgico del útero en T. Fue un estudio retrospectivo basado en el registro de mujeres con útero hipoplásico, cavidad uterina cilíndrica y paredes laterales engrosadas que presentaban infertilidad primaria, aborto recurrente o parto prematuro antes de las 30 semanas, con o sin recién nacido vivo. De 1995 hasta 2005, 97 pacientes que cumplían estos criterios fueron tratadas en dos departamentos

quirúrgicos, 63 de estas mujeres habían estado expuestas a DES. Los resultados informaron de embarazo en 48/96 pacientes (49,5%) tras metroplastia, con una media de tiempo hasta la concepción de 10,5 meses (rango: 2-36 meses). Nueve mujeres se quedaron embarazadas dos veces, por lo tanto, se analizaron 57 gestaciones. Resultaron en abortos precoces el 36,8% (21) y de las restantes 36 gestaciones 8 parieron antes de las 30 semanas de embarazo. Es notable que el 53% (19) de las pacientes tuvieron un parto mediante cesárea. Con respecto a las mujeres con infertilidad secundaria, la tasa de aborto del primer trimestre, con o sin detección de latido cardiaco, disminuyó de 78,2 a 26,9% ($P < 0,05$) y la tasa de recién nacido vivo aumentó de 0% previo a 73% tras metroplastia. Concluyeron que la metroplastia histeroscópica mejora la tasa de recién nacido vivo en mujeres con útero en T e historia de infertilidad primaria, aborto recurrente o parto prematuro, a pesar de no ser un tratamiento de infertilidad. Sin embargo, más de un tercio de los casos no tenían antecedentes de exposición al DES, y los resultados son alentadores para todas las malformaciones que requieran modificación del volumen de la cavidad uterina. La tasa de cesáreas en el estudio de Fernandez y su grupo fue alta, sólo el 47% de las mujeres tuvo un parto vaginal sin complicaciones. Sin embargo, la indicación de parto por cesárea en estos casos no fue ni la metroplastia en sí ni ninguna indicación obstétrica, sino más bien los sentimientos de la madre hacia el embarazo y la historia personal de infertilidad. Sólo hubo un caso de perforación uterina y 5 pacientes precisaron cerclaje por incompetencia cervical (Fernandez y cols., 2011).

El grupo de Giacomucci en 2011, realizó un estudio retrospectivo con 170 pacientes que presentaban abortos de repetición y útero en T, útero arcuato y útero septo, en él se comparaban los resultados gestacionales obtenidos previos y posteriores a la histeroscopia, observando una tasa de parto a término 10 veces mayor tras la histeroscopia. La metroplastia histeroscópica resultó mejorar de manera importante la tasa de parto a término, fue de 66,7% en el subgrupo de útero en T, 62,8% en el útero

septo y de 55,6% en el útero arcuato. En este estudio las pacientes fueron diagnosticadas con histeroscopia y tratadas con un resectoscopio de convencional de 26 F, sólo las pacientes que intentaron gestación fueron consideradas (n=170). En el grupo de pacientes con útero en T, fue donde se obtuvieron mejores resultados (Giacomucci E y cols., 2011).

Di Spiezio, realizó un estudio prospectivo observacional en 2015 de 30 mujeres con infertilidad que presentaban útero dismórfico a las que realizó metroplastia (Hysteroscopic Outpatient Metroplasty to Expand Dymorphic Uteri, HOME-DU) observando un aumento del volumen neto medido por histeroscopia y ecografía transvaginal 3D. La técnica fue exitosa en todos los casos sin complicaciones, encontrando un aumento del volumen neto medido por histeroscopia y ecografía transvaginal 3D. El seguimiento medio fue de 15 meses, la tasa gestacional fue de 57% y la tasa de parto a término de 65%. En este estudio, entre las pacientes con infertilidad primaria la tasa de parto a término fue del 75% (Di Spiezio Sardo y cols., 2015).

Los datos de Grimbizis, son de 100 mujeres sin exposición previa al DES, en el que se muestra que 57 mujeres (57%) quedaron gestantes con una media de tiempo de 4 meses para el primer embarazo (rango: 0-52 meses). El embarazo finalizó en aborto en 9 casos (16%) y no se registraron gestaciones ectópicas. En las mujeres restantes, el registro mostró 11 gestaciones en curso, un parto pretérmino de una gestación gemelar a las 32 semanas y 36 partos a término con una media normal de peso de recién nacido (Grimbizis y cols., 2015).

Haydardedeoglu y su equipo han publicado en 2018 un estudio de cohortes retrospectivo, incluyendo 272 mujeres con diagnóstico de infertilidad de origen desconocido y cavidad dismórfica (sin antecedentes de exposición a DES, que habían sido diagnosticadas por HSG), a las que se les realizó metroplastia histeroscópica con energía bipolar entre enero 2013 y junio 2016 por cuatro cirujanos expertos. La técnica que describen consiste en

cutar las paredes laterales con energía bipolar hasta visualizar los orificios tubáricos desde el ístmus uterino. Dos ciclos tras el tratamiento, se realizó HSG para comprobar la morfología de la cavidad. Durante los 3 años del período de estudio, se realizaron 685 histeroscopias por úteros dismórficos, 272 de ellas por infertilidad de origen desconocido. De todas las pacientes estudiadas, 162 tenían infertilidad primaria y 110 infertilidad secundaria. En el grupo de infertilidad primaria 45 pacientes y 27 en el grupo de esterilidad secundaria presentaban ciclos de FIV/ICSI previos a la metroplastia (27,8% (45/162) y 24,5% (27/110), respectivamente). En el grupo de infertilidad primaria 45 pacientes tenían ciclos de FIV fallidos; 23 pacientes tenían historia de un ciclo fallido, 16 de dos ciclos FIV/ICSI fallidos y 6 pacientes tenían 3 ciclos FIV/ICSI fallidos previos a la metroplastia. En el grupo de infertilidad secundaria, 27 pacientes tenían historia previa de ciclos con TRA fallidos; 15 mujeres tenían un ciclo FIV/ICSI fallido, 8 pacientes tenían dos ciclos fallidos y 4 tenían 3 ciclos fallidos. En el grupo de infertilidad primaria, la tasa de gestación clínica fue de 45,68% (74/162) y la tasa de recién nacido vivo (RNV) fue de 38,9% (63/162), y en el grupo de infertilidad secundaria la tasa de gestación clínica fue de 55,45% (61/110) y la tasa de RNV fue de 49% (54/110) tras la metroplastia. En el grupo de infertilidad primaria, 7 de las 9 gestaciones espontáneas obtenidas tenían sólo un FIV fallido, y 2 pacientes tenían 2 FIV/ICSI fallidos. En el grupo de infertilidad secundaria, el número de gestación espontánea tras la metroplastia con ciclos previos de FIV fue de 6, de los cuales 4 tenían un FIV fallido anterior, y 2 tenían 2 FIV/ICSI fallidos anteriores. En el grupo de pacientes de infertilidad secundaria, la tasa de aborto y especialmente la de embarazo ectópico disminuyó notablemente (de 84,5% (93/110) a 9,8% (6/61) y de 15,5% (17/110) a 1,6% (1/61), respectivamente). En el grupo de infertilidad primaria 9 de 45 pacientes (20%) y 6 de 27 pacientes (22,2%) en el grupo de infertilidad secundaria con historia previa de FIV/ICSI fallidos obtuvieron embarazo espontáneamente y parto tras la metroplastia. Tras la metroplastia, se obtuvo gestación tras el primer ciclo en fresco FIV/ICSI sin esperar gestación espontánea en 44 pacientes en el grupo de

infertilidad primaria y en 24 pacientes en el grupo de infertilidad secundaria. Tras la segunda HSG, el tiempo hasta gestación fue de $5,8 \pm 4,7$ meses en el grupo de gestación espontánea y de $6,7 \pm 5,7$ meses en el grupo de gestaciones con TRA. El tiempo hasta embarazo fue similar en el grupo de infertilidad primaria y secundaria. Se describieron tres casos con placenta acreta (Haydardedeoglu B y cols., 2018).

Ducellier-Azzola y su grupo en 2018 publicaron un estudio de cohortes observacional realizado en un único centro, en el que se estudiaron 112 pacientes diagnosticadas de útero en T con infertilidad primaria y abortos de repetición, a las que se realizó una metroplastia histeroscópica por útero en T entre 1992 y 2016. La media de edad de las pacientes fue de 33,2 años, Las pacientes infértiles llevaban 42,2 meses intentando embarazo y las pacientes con subfertilidad 56 meses. El diagnóstico se realizó con HSG o bien con ecografía 3D o bien con histeroscopia y se incluyó a las pacientes con útero en T diagnosticadas de infertilidad primaria o abortos de repetición. Hasta el 2002 las metroplastias se realizaron con energía monopolar y a partir de entonces con Versapoint. Con su técnica se incidía lateralmente sobre el miometrio en cada lado perpendicular a las paredes uterinas. Las incisiones se realizaron cuidadosamente desde el fundus hasta el itsmo. En las pacientes con útero arcuato se realizó una incisión horizontal en el fundus uterino. Los resultados eran satisfactorios cuando desde el itsmo se visualizaban los ostiums tubáricos. Al final del proceso en algunos casos se administró silicona para evitar la formación de adherencias. Durante el postoperatorio se prescribió a las pacientes terapia estrógeno-progesterona. Los resultados se midieron de las 6 a las 12 semanas tras la histeroscopia y se midieron por histerosalpingografía, histeroscopia y por ecografía 3D. Se confirmaron mejores resultados gestacionales tras metroplastia con un aumento significativo de tasa de RNV (60% vs 2,5%) con reducción de tasa de aborto espontáneo (22% vs 78,3%). Las gestaciones posteriores al tratamiento continuaron teniendo el riesgo de aborto (22%), y parto prematuro (20%), pero no de gestación ectópica.

En el grupo de las pacientes infértiles se observó también un aumento de tasa de RNV y el 49% de las gestaciones que hubo fueron espontáneas. El 59% de las pacientes estudiadas habían tenido exposición al DES intrauterino. Se obtuvo mayor gestación en las pacientes con subfertilidad que en las pacientes con infertilidad. Las complicaciones intraoperatorias registradas fueron: 1 caso de laceración cervical (0,9%), un caso de falsa vía (0,9%). El parto tuvo lugar mediante cesárea en un 61% de los casos. (Ducellier-Azzola G y cols., 2018).

Sukur y su grupo publicaron un estudio en 2018 de cohortes retrospectivo que incluía a las pacientes sometidas a histeroscopia diagnosticadas de útero septo completo (96) o útero en T (78), en el periodo de enero 2008 y diciembre 2015. Los criterios de inclusión fueron, infertilidad primaria, aborto de repetición o parto prematuro. Realizaron tratamiento histeroscópico e histerocontrol posterior para comprobar la morfología de la cavidad y para tratar posibles adherencias. Tras la corrección quirúrgica, la tasa de parto a término aumentó de 3% a 71% en el grupo de útero septo completo, y en el grupo de útero en T, aumentó de 4% a 62,1%. Concluyeron que ambas anomalías parecen tener una severidad y pronóstico similar. Los pacientes con ambos tipos de anomalías presentaban excelentes resultados tras el tratamiento histeroscópico (Sukur y cols., 2018).

El grupo de Boza en 2019, realizaron un estudio de cohortes prospectivo en 56 pacientes (diagnosticadas de útero en T por dos exploradores mediante ecografía 3D e histerosalpingografía), que presentaban infertilidad de largo tiempo de evolución (con causa desconocida y más de dos años de evolución), fallo de implantación (2 o más FIV fallidos) y pacientes con aborto de repetición (2 o más abortos espontáneos) a las que se realizó metroplastia histeroscópica para ampliar la cavidad endometrial, midiendo el volumen de la cavidad por ecografía 3D, antes y después de la histeroscopia entre enero 2015 y enero 2017. La metroplastia fue realizada por el mismo cirujano en todas las pacientes y consistió en realizar una incisión en las

paredes laterales y otra a nivel fúndico si era necesario. Tras la misma, se administró ácido hialurónico y terapia hormonal. La edad media de las pacientes era de $36 \pm 4,5$, la media del Índice de masa corporal (IMC) fue de 23,6. De las 32 pacientes que presentaban infertilidad de causa desconocida, 9 gestaron espontáneamente, 11 con FIV (62,5%). De las 14 pacientes con RIF, 4 gestaron espontáneamente y 5 con FIV (64%). De las 10 pacientes con abortos de repetición, 4 gestaron espontáneamente y 4 con FIV (80%). No se encontraron complicaciones relacionadas con el embarazo, como adherencias placentarias anormales, insuficiencia cervical o ruptura uterina. La tasa de RNV aumentó de 0% antes a 51,8% después de la metroplastia. Entre los pacientes con recién nacido vivo ($n=29$), tres tuvieron parto prematuro a las 34 semanas de gestación. El 66% de las pacientes concibió postoperatoriamente, bien espontáneamente o por FIV, No se observó ninguna complicación asociada al embarazo. Concluyeron que el tratamiento histeroscópico del útero en T, aumenta significativamente el tamaño uterino medido por ecografía 3D (Boza y cols., 2019).

También en 2019, el grupo de Di Spiezio Sardo, realizó un estudio de cohortes retrospectivo multicéntrico, en el que se analizaron en Hospitales de tercer nivel, los resultados en 214 pacientes diagnosticadas de útero dismórfico entre junio 2011 y enero 2017 y se clasificaron en dos grupos, el grupo 1 incluía a las pacientes con infertilidad primaria (166) y el grupo 2 incluía a las pacientes con abortos de repetición (48). Las cavidades dismórficas se diagnosticaron con histeroscopia y ecografía 3D. La histeroscopia la realizaron tres cirujanos, con incisiones longitudinales en los anillos de constricción en el área ístmica y en algunos casos en otras paredes uterinas con energía bipolar o tijeras. Se diagnosticaron 124 pacientes con el útero en T, 39 pacientes con útero con forma tubular (útero infantil), 51 pacientes con útero en T y septo uterino. Al finalizar la intervención se aplicó gel antiadhesivo. Posteriormente se realizó una ecografía 3D en la que se medía el volumen y se comparaba con el volumen obtenido previo a la metroplastia histeroscópica y posteriormente se rea-

lizó una histeroscopia. Se realizó seguimiento de las pacientes durante 60 meses. Los resultados obtenidos fueron un aumento significativo del volumen de cavidad uterina y optimización de la morfología uterina en 211 de las 214 pacientes (98,6%), Tras 60 meses la tasa de gestación fue de 72,9%, (n=156/214) y la tasa de RNV fue de 80,1% (n=125/156). En 74 de las 156 pacientes la gestación fue espontánea (47,4%) con una media de tiempo hasta embarazo de 5,5 meses, de las cuales el 32,4% habían presentado 1 o más ciclos fallidos de FIV/ICSI. Respecto a las características de las pacientes incluidas, la edad media fue de $36 \pm 6,7$, el IMC de $23,7 \pm 5,4$. La tasa de parto a término fue de 86,4%, la tasa de RNV por mujer fue de 80,1%. El aborto ocurrió en 19,9% de las gestaciones clínicas, y sólo hubo un caso de muerte fetal intrauterina. No se presentaron casos de incompetencia cervical ni de ruptura uterina tras la cirugía. En 8 casos se presentó retención de placenta (1 paciente precisó histerectomía, 4 extracción manual y 3 extracción histeroscópica). Un dato importante es la alta tasa de aborto espontáneo tras la cirugía (47,4%). La tasa de cesárea fue del 54,4% (Di Spiezio Sardo y cols. 2019).

Los resultados clínicos de la corrección quirúrgica son alentadores en términos de factibilidad y reproducción de los resultados. Desafortunadamente la mayoría de los estudios no alcanzaron el nivel científico para elaborar recomendaciones firmes.

3. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DE TRABAJO

Actualmente, en las unidades de reproducción asistida exitosas, las tasas de embarazo clínico posterior a un ciclo de fertilización in vitro (FIV), transferencia embrionaria (TE), e inyección intracitoplasmática del espermatozoide (ICSI), pueden ser tan altas como del 60%. Sin embargo, la prevalencia del fallo de implantación sigue siendo alta a pesar de los múltiples avances conseguidos y técnicas utilizadas (Margalioth y cols., 2006).

Esto asocia altos gastos en tratamientos de fertilidad para las parejas y además preocupa a los profesionales de la reproducción asistida, que buscan soluciones para este tipo de pacientes. Para conseguir gestación no sólo es importante la calidad de los embriones transferidos, también lo es una cavidad uterina anatómica y funcionalmente receptiva.

Hallazgos anormales en la cavidad uterina en mujeres con fallo de implantación, tienen un impacto negativo sobre la posibilidad para concebir por FIV (Rama *y cols.*, 2006; Makrakis *y cols.*, 2009).

Debido a que la prevalencia de pequeñas alteraciones uterinas, diagnosticadas por histeroscopia previas a FIV, es del 18-50%, se ha propuesto que estas alteraciones sean diagnosticadas y tratadas para optimizar las condiciones de la cavidad uterina y mejorar así el resultado de tratamiento de FIV. Sin embargo, esta recomendación no está basada en pruebas con evidencia científica.

Actualmente, las pacientes con fallos de implantación suponen un reto en el campo de la reproducción. Se han estudiado todos los casos en los que se diagnosticaron cavidades dismórficas y úteros septos en las pacientes con fallos de implantación y los resultados tras su tratamiento histeroscópico. En el presente estudio, los criterios de selección han sido más exigentes que en otros estudios de la literatura, ya que sólo se han incluido las pacientes con fallos de implantación con diagnóstico de cavidad dismórfica (útero en T o en Y) o úteros septos (parciales/completos) y se ha estudiado el éxito reproductivo tras su tratamiento histeroscópico. Las series de casos en la literatura de cavidades dismórficas son muy pequeñas en comparación con la que se ha obtenido en este estudio.

En base a lo publicado hasta la fecha, la hipótesis planteada en el presente trabajo es que, en las pacientes con alteraciones morfológicas de la cavidad uterina y fallo de implantación, el tratamiento histeroscópico mejora los resultados reproductivos.

4. OBJETIVOS

4.1 PRINCIPAL

Nuestro estudio tiene como objetivo principal describir la tasa de nacido vivo en pacientes tras tratamiento quirúrgico histeroscópico de las alteraciones morfológicas de la cavidad diagnosticadas, en una población con fallo de implantación.

4.2 SECUNDARIOS

1. Describir las características basales y la historia obstétrica de las pacientes estudiadas.
2. Calcular la prevalencia de los distintos tipos de malformaciones uterinas diagnosticadas entre la población a estudio: cavidades dismórficas (útero en T y en Y) y úteros septos.
3. Describir las complicaciones clínicas tras la histeroscopia.
4. Describir los ciclos realizados y los resultados gestacionales previa y posteriormente al tratamiento histeroscópico.
5. Describir los distintos métodos con los que se consiguió gestación, así como el número de tratamientos hasta RNV.
6. Describir los resultados obstétricos obtenidos, tipo de gestación (única o gemelar), el peso al nacimiento, la tasa de partos prematuros, y la vía de finalización del embarazo.
7. Describir las complicaciones obstétricas y los eventos adversos encontrados.

METODOLOGÍA

1. ÁMBITO DEL ESTUDIO

El presente trabajo se llevó a cabo en el Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI) durante el periodo comprendido entre enero 2008 hasta septiembre 2015.

El Comité ético de investigación clínica del IVI aprobó el estudio antes de ser iniciado con el número de protocolo 1505-VLC-041-MS), (véase anexo 1).

2. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo, en el que se analiza una población infértil con fallo de implantación en el contexto de la FIV, a la que se realizó histeroscopia y se diagnosticó alguna alteración morfológica de la cavidad endometrial.

2.1 POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Se incluyen pacientes infértiles con diagnóstico de fallo de implantación tras haber transferido 5 o más embriones sin éxito, a las que se realiza una histeroscopia y se diagnostica y trata en el mismo acto quirúrgico alguna alteración morfológica (cavidad dismórfica o útero septo) de la cavidad endometrial, no habiendo encontrado previamente causa alguna que justificara el fracaso de las técnicas de reproducción asistida realizadas hasta el momento.

Los grupos de estudio, para los análisis secundarios, según las distintas alteraciones morfológicas de la cavidad endometrial diagnosticadas son los siguientes según la clasificación de la ESHRE:

- Cavidades dismórficas, tipo útero en T y útero en Y: son úteros con paredes prominentes que dan aspecto cilíndrico/tubular a la cavidad, cuernos profundos y estrechos asociados o no a alteraciones del fondo uterino. Con el histeroscopia a nivel del OCI no

se llegan a visualizar los ostiums debido al grosor de las paredes laterales.

- Útero septo: fusión normal pero incompleta absorción del septo de la línea media. Se definen como úteros con superficie externa normal con indentación en la línea media fúndica que excede más del 50% del grosor de la pared uterina. Pueden ser a su vez septos completos o septos parciales; los septos parciales se dividen en septos del tercio medio, septos del tercio superior o arcuatos.

2.2 PROCEDIMIENTOS

Los datos se han obtenido partiendo de una búsqueda previa del número de histeroscopias realizadas en el IVI de Valencia en el periodo a estudio que son 1.954, de las que cumplen los criterios para poder ser analizadas un total de 220. Se han obtenido los datos de forma anonimizada del programa informático SIVIS (SAP systems, SIVIS Karlsruhe, Germany), y se han recogido los mismos de aquellas histeroscopias realizadas por fallo de implantación. De las pacientes con fallos de implantación se recopilaron las distintas variables a estudio en una base de datos elaborada en Excel (Microsoft® Excel). Se recopilaron sólo aquellas histeroscopias en las que se diagnosticó alguna de las malformaciones uterinas (Cavidades dismórficas y úteros septos). Se convirtió la base de datos al programa informático SPSS (SPSS 17.0.1 for Windows; SPSS, Chicago, IL) para su análisis estadístico.

2.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

Todas aquellas mujeres sometidas a histeroscopia a las que se diagnosticó y trató de útero dismórfico o útero septo y además cumplían los siguientes criterios:

- Mujeres (entre 18 y 50 años) sometidas a FIV/ICSI/TE a las que se les han transferido 5 o más preembriones (en día 3) sin

conseguir implantación; es decir sin presentar saco gestacional intrauterino con latido cardiaco 4-5 semanas posteriores a la transferencia embrionaria.

- Se incluyeron las pacientes que presentaban hidrosalpinx y trombofilias siempre y cuando hubieran sido tratadas previamente.

- Se excluyó a las pacientes que presentaban alguna otra alteración en la cavidad uterina no diagnosticada previamente (mio-mas, pólipos...)

2.4 DEFINICIÓN DE VARIABLES

Distinguiremos cuatro clases en función de su implicación dentro del estudio:

- **Variable Principal:**

Del objetivo principal:

- Parto con al menos un nacido vivo (variable categórica: si/no).

- **Variables relacionadas con el tipo de alteración diagnosticado:**

- Tipo de alteración de la cavidad uterina (variable categórica: cavidad dismórfica / útero septo).

- Subtipo de alteración de la cavidad uterina (variable categórica: útero en T/útero en Y/septo completo/septo tercio medio/septo tercio superior).

- **Variables relacionadas con la historia obstétrica:**

- Gestación bioquímica: resultado de Beta-hCG mayor de 10UI/L a partir de los 14-16 días tras fecundación (variable cualitativa dicotómica: si/no)

- Gestación clínica: Detección de latido cardiaco por ecografía, considerándose entonces la gestación clínica (variable cualitativa dicotómica: si/no).

- Gestación evolutiva: confirmada por ecografía a partir del primer trimestre gestacional (variable cualitativa dicotómica: si/no).
- Implantación. El aumento de la gestación clínica tiene que ir acompañado de un aumento de la implantación embrionaria que también se contrastará (variable cualitativa dicotómica: si/no).
- Aborto:
 - Aborto bioquímico (variable cualitativa dicotómica: si/no).
 - Abortos precoces: hasta las 13-14 semanas de gestación (variable cualitativa dicotómica: si/no).
 - Abortos tardíos: entre 14-22 semanas (variable cualitativa dicotómica: si/no).
- Tipo de parto (variable categórica: Cesárea / Parto vaginal).
- Semanas de gestación al nacimiento (variable numérica).
- Partos a término: 37-42 semanas (variable cualitativa dicotómica: si/no).
- Partos pretérmino: antes de las 37 semanas (variable cualitativa dicotómica: si/no).
- Peso primer recién nacido (variable numérica).
- Peso segundo recién nacido (variable numérica).
- Embarazo ectópico (variable cualitativa dicotómica: si/no).
- Eventos adversos: Relacionados con la metroplastia/Relacionados con la malformación mulleriana/ Otros (variable nominal).
- Número de pérdidas gestacionales (variable numérica).
- Número de abortos clínicos (variable numérica).
- Número de abortos bioquímicos (variable numérica).
- Número de embarazos ectópicos (variable numérica).
- Gestación posterior (variable cualitativa dicotómica: si/no).

• Variables relacionadas con los antecedentes de las pacientes:

- Duración de la infertilidad medida en años (variable numérica).
- Edad de la paciente a la realización de la histeroscopia (variable numérica).
- IMC (Índice de masa corporal) (variable numérica).
- Fumadora (variable cualitativa dicotómica: si/no).
- Raza: Blanca/Negra/Hindú/Oriental (variable nominal).

- Fórmula obstétrica: gestaciones- Partos- Abortos- Abortos bioquímicos- Embarazos ectópicos (variable numérica).
 - Otros factores asociados: (variable nominal) Endometriosis; Factor tubárico tratado; Factor masculino; Alteración inmunológica; Trombofilia.
 - En aquellos casos que se presentó aborto posterior al tratamiento histeroscópico y se hubiera realizado histeroembrioscopia se documentara la alteración de los resultados del cariotipo. Histeroembrioscopia (variable cualitativa dicotómica: si/no). Resultados de la misma variable nominal.
- **Variables relacionadas con la histeroscopia:**
 - Fecha de la histeroscopia (variable numérica).
 - Uso de agentes antiadherentes en la histeroscopia (variable cualitativa dicotómica: si/no).
 - Histerocontrol (variable cualitativa dicotómica: si/no).
 - Fecha de la histeroscopia de control (variable numérica).
 - Complicaciones documentadas (variable nominal). Perforación uterina/ sangrado excesivo/ sobrecarga de fluidos/ adherencias postoperatorias / ruptura uterina en posteriores embarazos.
- **Variables relacionadas con los ciclos realizados:**
 - Número del total de preembriones transferidos: (variable numérica). Número total de preembriones transferidos previamente en el IVI u otros centros.
 - Técnicas de reproducción asistida utilizadas previamente: (variable numérica). FIV/ ICSI/ Ovodón/ Transferencia de preembriones propios congelados/ Transferencia de preembriones ovodón congelados.
 - Diagnóstico preimplantacional previo (DPI previo) (variable cualitativa dicotómica: si/no).
 - Técnicas de reproducción asistida utilizadas posterior a tratamiento: (variable numérica: FIV/ ICSI/ Ovodón/ Transferencia de preembriones propios congelados/ Transferencia de preembriones ovodón congelados.)
 - Número de ciclos postratamiento (variable numérica).

- Número de preembriones transferidos tras tratamiento (variable numérica).
- Tiempo entre histeroscopia y embarazo (variable numérica).
- Método por el que se consiguió gestación (variable categórica: espontáneo, FIV, ICSI, Ovodón, Transferencia de preembriones propios congelados/ Transferencia de preembriones ovodón congelados).
- Diagnóstico preimplantacional posterior (DPI posterior) (variable cualitativa dicotómica: si/no).

3. PROTOCOLO

Se realizan dos grupos en función de la alteración de la cavidad diagnosticada.

El primer grupo incluye los úteros con cavidades dismórficas, tipo útero en T y útero en Y. Son úteros con paredes prominentes que dan aspecto cilíndrico/tubular a la cavidad, cuernos profundos y estrechos asociados, o no a alteraciones del fondo uterino.

El segundo grupo son úteros Septos, que pueden ser a su vez septos completos o septos parciales; los septos parciales se dividen en septos del tercio medio, septos del tercio superior o arcuatos.

Se describirá la tasa gestacional, en general para este tipo de pacientes y procedimientos, y según los distintos tipos de alteración.

La histeroscopia se realizó a todas las pacientes en quirófano bajo anestesia general, usando un histeroscopio de 4,8 mm de diámetro externo, con flujo continuo, con un canal de trabajo de 5 French y ángulo de 30 grados. La cavidad uterina se distendió con una infusión de solución salina normal (0,9%) y un flujo de entrada con presión de 70-100 mm Hg. Para garantizar la mínima absorción sistémica durante la cirugía y el reconocimiento rápido del exceso de déficit de fluidos, se midieron los fluidos

de entrada y de salida (Worldwide AAMIG, 2013). No hubo pacientes con un déficit de fluidos mayor a 2000 mL. El canal endocervical fue inspeccionado al inicio de la histeroscopia y, una vez dentro de la cavidad uterina, se realizó una inspección sistemática con evaluación panorámica de la cavidad uterina desde la región ístmica seguida de una valoración de aproximación del fondo uterino, las paredes laterales, la pared anterior y posterior, los cuernos y orificios tubáricos. Se completó el informe describiendo: aspecto del endometrio, forma de la cavidad uterina, presencia y posición de anomalías estructurales. Las alteraciones de la cavidad uterina se definieron como: cavidades dismórficas (útero en T y útero en Y) o úteros septos. Si cualquiera de las alteraciones predefinidas fue diagnosticada, el tratamiento histeroscópico se realizó en la misma sesión con microtijeras y coagulación selectiva con electrodo de alta frecuencia bipolar de los vasos sangrantes (Karl Storz, Tuttlingen, Germany).

El procedimiento quirúrgico del útero en T consistió en realizar una incisión (o cortes rectos) a nivel de las paredes laterales miometriales prominentes y ampliarlas tras la incisión. Las incisiones se realizaron teniendo como guía las nueve y las tres horarias desde la región ístmica corporal y en dirección de los orificios tubáricos con microtijeras de punta o utilizando una punta de corte electroquirúrgico de alta frecuencia bipolar con el fin de restaurar la cavidad uterina al aspecto normal. Se amplían las paredes laterales de la cavidad hasta que se ven los orificios tubáricos desde la región ístmico corporal y se restablece una cavidad uterina normal de aspecto triangular. Muchos de estos úteros también presentan algún grado de muesca fúndica por lo que también requieren igualmente una remodelación del fondo de la cavidad uterina (úteros en Y). Los resultados eran considerados satisfactorios cuando desde el ístmo se lograba visualizar los ostiums.

En algunos casos, se introdujo ácido hialurónico (Hyalobarrier©, Fidia Advanced Biopolymers SRL, Padova, Italy) en la cavidad uterina tras la cirugía como una barrera mecánica entre las paredes uterinas

Se da el alta a las pacientes el mismo día, unas cuatro a seis horas tras el procedimiento. Posterior a la cirugía histeroscópica todas las pacientes recibieron una dosis de azitromicina de un gramo vía oral, analgesia con paracetamol según dolor y terapia hormonal (valerato de estradiol – levonorgestrel) durante veintidós días. Se realizó una histeroscopia de control posterior al primer sangrado deprivativo en la mayoría de las pacientes, para comprobar la restauración de la cavidad y liberar las posibles adherencias.

4. MÉTODOS ESTADÍSTICOS

4.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Dado que el objetivo principal es meramente descriptivo se reportará de las variables de estudio relacionadas con el éxito reproductivo y el gestacional primarios y secundarios, así como los descriptores de la población de estudio y de los ciclos de reproducción asistida realizados en las parejas de estudio, tras la histeroscopia, las frecuencias y medias de los valores obtenidos, con sus intervalos de confianza al 95%.

Para todos los contrastes se ha considerado pruebas bilaterales y un nivel de significación del 5%. En los intervalos de confianza de los parámetros de interés se han considerado intervalos bilaterales con un nivel de confianza del 95%. Todos los análisis se han llevado a cabo utilizando el programa SPSS para Windows y R versión 3.6.1 (2019-07-05).

4.2 ANÁLISIS DE HOMOGENEIDAD Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados por tipo de útero se han obtenido a través de un modelo de regresión logística donde el tipo de útero se utiliza como variable explicativa. Para el cálculo del peso medio del recién nacido se ha utilizado un modelo de efectos mixtos para corregir los partos gemelares.

Cabe indicar que para evaluar los días desde la intervención y las transferencias hasta obtener una gestación se ha realizado un análisis de supervivencia.

RESULTADOS

1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

1.1 CARACTERÍSTICAS BASALES

El periodo estudiado ha sido de enero 2008 a septiembre 2015, revisando un total de 1.954 histeroscopias realizadas en el Instituto Valenciano de Infertilidad en Valencia.

El número de pacientes incluidas en el estudio ha sido de 220, la media de edad de las pacientes en el momento de la intervención ha sido $37 \pm 3,92$ con un IC del 95% (36,5 - 37,5). La raza era caucásica en 124 pacientes, no se disponía del dato en 96 pacientes.

La media del índice de masa corporal (IMC) fue de $23,3 \pm 3,34$ (Kg/m²), con un IC del 95% de (22,8 - 23,7).

El 88,9% de 216 pacientes estudiadas no eran fumadoras, en 4 de las pacientes no se disponía de este dato.

Respecto a la duración de la infertilidad medida en años, la media ha sido de $4,33 \pm 2,53$, con un IC del 95% de (3,99 - 4,66).

De las pacientes estudiadas, 69 presentaban factores de infertilidad asociados: endometriosis en 26, factor masculino en 25, factor tubárico tratado previamente 3, trombofilias tratadas 13 o alteraciones inmunitarias 2.

Ninguna paciente tenía historia previa de exposición a DES.

1.2 CARACTERÍSTICAS BASALES SEGÚN LOS DISTINTOS SUBGRUPOS

Como puede verse en la tabla 1, la media de edad por subgrupos fue de $36,9 \pm 3,75$ años en las pacientes con útero en T,

37,6 ± 4,33 años en las pacientes con útero en Y, 36,6 ± 4,05 años en las pacientes con útero septo.

El IMC por subgrupos fue de 23,4 ± 3,42 en el útero en T de las 132 pacientes de las que se tenían los datos, 22,5 ± 2,67 en el útero en Y de 52 pacientes y 23,9 ± 4,07 en 23 pacientes con útero septo.

La media de años de esterilidad por subgrupos fue de 4,5 ± 2,61 años en el útero en T, 3,87 ± 2,12 años en el útero en Y 4,32 ± 2,79 años en el útero septo.

	Útero en T	Útero en Y	Útero septo
Edad	36,9 ± 3,75	37,6 ± 4,33	36,6 ± 4,05
IMC	23,4 ± 3,42	22,5 ± 2,67	23,9 ± 4,07
Años de esterilidad	4,5 ± 2,61	3,87 ± 2,12	4,32 ± 2,79

Tabla 1 Características basales según los distintos subgrupos

Respecto a las causas de esterilidad asociadas en los distintos subgrupos la distribución fue la siguiente:

- De las 142 pacientes con útero en T, 20 casos presentaban endometriosis, en 16 casos había factor masculino asociado, en 2 casos presentaban alteraciones inmunitarias, en 7 casos presentaban trombofilias tratadas y en 3 casos presentaban factor tubárnico tratado.
- De las 53 pacientes con útero en Y, en 5 casos presentaban endometriosis, en 5 casos había factor masculino asociado y en 5 casos presentaba trombofilias tratadas.
- De las 25 pacientes con útero septo, 1 paciente presentaba endometriosis, en 4 casos había factor masculino asociado y en otro caso presentaba trombofilia tratada.

1.3 HISTORIA OBSTÉTRICA PREVIA A LA INTERVENCIÓN

De las 142 pacientes diagnosticadas con útero en T, 60 habían presentado gestaciones previas, 26 pacientes presentaron abortos previos, 30 pacientes presentaron abortos bioquímicos previos y 16 pacientes presentaron gestaciones ectópicas. Un total de 82 pacientes no presentaba ninguna gestación previa.

De las 53 pacientes diagnosticadas de útero en Y, 32 presentaron gestaciones previas, 12 habían tenido algún aborto previamente, 19 pacientes habían presentado aborto bioquímico y 6 pacientes presentaron gestaciones ectópicas. Un total de 21 pacientes no había presentado ninguna gestación previa.

De las 25 pacientes con útero septo 8 presentaban gestaciones previas, una paciente presentó un aborto previo, 7 presentaron abortos bioquímicos, en 2 casos gestaciones ectópicas y 17 pacientes no habían presentado ninguna gestación previa.

Las pacientes con úteros septos del tercio superior presentaron 7 gestaciones previas, una paciente presentó un aborto, 6 pacientes presentaron abortos bioquímicos y 2 gestaciones ectópicas. De las pacientes diagnosticadas de útero septo del tercio medio una había presentado un aborto. La paciente diagnosticada de útero septo completo no presentaba ninguna gestación previa.

2. PREVALENCIA DE LOS DISTINTOS TIPOS DE MALFORMACIONES UTERINAS DIAGNOSTICADAS ENTRE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

Las alteraciones de la cavidad se distribuyeron del siguiente modo:

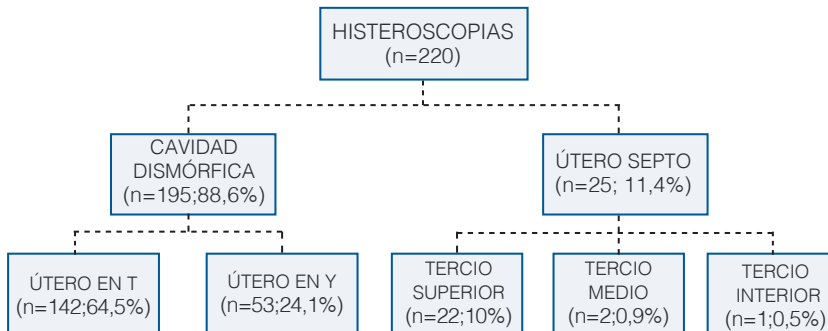


Figura 9 Alteraciones de la cavidad diagnosticadas.

3. COMPLICACIONES CLÍNICAS TRAS LA HISTEROSCOPIA

Ninguna paciente presentó complicaciones clínicas tras la histeroscopia y en la mayoría de los casos se realizó histerocontrol. Se administró ácido hialurónico para evitar adherencias en 79 casos. La histeroembrioscopia postaborto no se realizó en ningún caso.

4. RESULTADOS GESTACIONALES PREVIOS AL TRATAMIENTO

4.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS CICLOS PREVIOS A LA INTERVENCIÓN

De los 220 casos estudiados se han observado los resultados que se exponen en la tabla 2:

	Media	IC 95%
Número de ciclos previos	3,21 ± 1,49	(3,01- 3,41)
Transferencia de preembriones congelados por ciclo	0,37 ± 0,56	(0,30- 0,45)
Número de preembriones transferidos	8,06 ± 2,99	(7,67- 8,46)
Número de gestaciones previas	0,74 ± 0,99	(0,60- 0,87)

Tabla 2 Características de los ciclos previos a la intervención.

4.2 TRATAMIENTOS PREVIOS A LA INTERVENCIÓN

En las tablas 3 y 4, se analiza el número de ciclos y el tipo de ciclo realizado previo al tratamiento histeroscópico por subgrupos.

Tratamientos Previos		Total	Útero en T	Útero en Y	Útero Septo
Número de ciclos previos con preembriones propios	FIV previos	195	132 (22,96%)	44 (21,15%)	19 (16,81%)
	ICSI previos	432	290 (50,43%)	84 (40,38%)	58 (51,33%)
Ovodon previos		79	44 (7,65%)	25 (12,02%)	10 (8,85%)
Transferencia de preembriones propios congelados previos		128	80 (13,91%)	31 (14,90%)	17 (15,04%)
Transferencia de preembriones ovodon congelados previos		62	29 (5,04%)	24 (11,54%)	9 (7,96%)

Nota: El porcentaje es sobre el total de tratamientos por subgrupo.

Tabla 3 Tratamientos previos a la histeroscopia por grupo (I)

	Útero en T	Útero en Y	Útero Septo
Diagnóstico genético preimplantacional	5	1	2
Media de preembriones por transferencia	1,99±0,35	1,94±0,36	1,95±0,34

Tabla 4 Tratamientos previos a la histeroscopia por grupo (II)

4.3 RESULTADOS GESTACIONALES PREVIOS A LA INTERVENCIÓN SEGÚN MALFORMACIÓN UTERINA

Se estudiaron los resultados gestacionales previos al tratamiento histeroscópico en cada grupo como se muestra en la tabla 5.

	Útero en T	Útero en Y	Útero Septo
Abortos bioquímicos previos	45 (44,55%)	26 (53,06%)	8 (66,67%)
Abortos clínicos previos	35 (34,65%)	16 (32,65%)	2 (16,67%)
Gestaciones ectópicas previas	21 (20,79%)	7 (14,29%)	2 (16,67%)

Nota: El porcentaje es sobre el número de gestaciones totales en cada grupo.

Tabla 5 Resultados gestacionales previos a la intervención según malformación uterina.

5. RESULTADOS GESTACIONALES POSTERIORES AL TRATAMIENTO

5.1 TASA DE GESTACIÓN POR TIPO DE MALFORMACIÓN UTERINA

En todos los subgrupos, la tasa de gestación conseguida fue mayor del 50% como se refleja en la tabla 6.

Tipo de útero	Tasa de gestación (%)	IC 95%	n	p.valor
Útero en T	84,73%	(77,52- 89,93)	111/131	<0,001*
Útero en Y	90,38%	(78,9- 95,94)	47/52	<0,001*
Útero Septo	86,36%	(65,21- 95,54)	19/22	0,0089*

Nota: Los datos se presentan como tasa de gestación (%), IC 95%, n, y valor p

Tabla 6 Tasas de gestación por tipo de malformación

5.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS CICLOS POSTERIORES A LA INTERVENCIÓN

El número medio de ciclos postratamiento y de preembriones transferidos se puede observar en la tabla 7

	n	Media	IC 95%
Nº de ciclos postratamiento	212	1,56 ± 0,91	(1,43- 1,68)
Nº de preembriones transferidos	212	3,05 ± 1,78	(2,81- 3,29)

Tabla 7 Ciclos posteriores a la intervención

5.3 TRATAMIENTOS POSTERIORES A LA INTERVENCIÓN

En la tabla 8, se puede observar el número de tratamientos posteriores a la intervención por tipo de tratamiento y tipo de malformación.

	Útero en T	Útero en Y	Útero Septo
Media de preembriones por transferencia	1,94±0,57	1,88±0,58	1,87±0,55
Transferencias postratamiento	209	82	39
Gestaciones espontáneas postratamiento	7	1	0
Tratamientos con preembriones propios	32 (15,31%)	9 (10,98%)	10 (25,64%)
Tratamientos con oodonación	59 (28,23%)	28 (34,15%)	11 (28,21%)
Tratamientos con transferencia de preembriones propios congelados	72 (34,45%)	24 (29,26%)	7 (17,95%)
Tratamientos con transferencia de preembriones oodonación congelados	46 (22,01%)	21 (25,61%)	11 (28,21%)

Nota: El porcentaje es sobre el número de transferencias totales en cada grupo.

Tabla 8 Tratamientos posteriores a la intervención por tipo de tratamiento y por malformación.

5.4 RESULTADOS GESTACIONALES SOBRE EL NÚMERO DE TRANSFERENCIAS TOTALES POSTERIORES AL TRATAMIENTO EN CADA GRUPO

Si tenemos en cuenta todas las transferencias realizadas en cada grupo, los resultados se muestran en la tabla 9.

	Útero en T	Útero en Y	Útero Septo
Aborto bioquímico	18 (8,61%)	10 (12,20%)	1 (2,56%)
Aborto clínico	13 (6,22%)	8 (9,76%)	1 (2,56%)
Gestación ectópica	1 (0,48%)	0 (0%)	0 (0%)
Partos con RNV	101 (48,33%)	39 (47,56%)	18 (46,15%)

Nota: El porcentaje es sobre el número de transferencias totales en cada grupo (209 en el útero en T, 82 en el útero en Y, 39 en el útero septo). Se han considerado todas las gestaciones obtenidas con TRA y no las espontáneas.

Tabla 9 Resultados gestacionales por transferencias totales

5.5 RESULTADOS GESTACIONALES FINALES POSTERIORES AL TRATAMIENTO EN CADA GRUPO

De todas las betas positivas, el resultado gestacional final, según tipo de útero, es el siguiente (tabla 10):

	Útero en T	Útero en Y	Útero Septo
Aborto bioquímico	18(12,77%)	11 (18,97%)	1 (5%)
Aborto clínico	13(9,22%)	8 (13,79%)	1 (5%)
Gestación ectópica	1(0,71%)	0 (0%)	0 (0%)
Partos con RNV	108(76,60%)	39 (67,24%)	18 (90%)

Nota: El valor porcentual es sobre el número de gestaciones finales en cada tipo de malformación.

Tabla 10 Resultados gestacionales por gestaciones totales.

6. MÉTODO CON EL QUE SE CONSIGUIÓ GESTACIÓN

En la tabla 11, se puede observar que las gestaciones obtenidas tras el tratamiento histeroscópico fueron espontáneas en el 3,65% habiéndose conseguido 7 de ellas en el útero en T y una en el útero en Y.

	Útero en T	Útero en Y	Útero Septo	Suma
Espontánea	7 (4,96%)	1 (1,72%)	0 (0%)	8 (3,65%)
ICSI	16 (11,35%)	4 (6,90%)	4 (20%)	24 (10,96%)
FIV	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Ovodón	46 (32,62%)	23 (39,66%)	5 (25%)	74 (33,79%)
TEC propios ICSI	49 (34,75%)	19 (32,76%)	3 (15%)	71 (32,42%)
TEC ovodón	23 (16,31%)	11 (18,97%)	8 (40%)	42 (19,18%)

Tabla 11 Método por el que se consiguió gestación

Gran parte de las gestaciones fue conseguida con ovodonación, por lo que se estudiaron todos los casos individualmente para analizar aquellos en los que los resultados podrían haber mejorado por una modificación de la TRA empleada (ovodonación sin haberla realizado previamente o DPI), como se muestra en la tabla 12.

Útero en T:

		Espon- tánea	ICSI	Ovodon	TEC propios	TEC ovodon
RNV	Total	7	9	36	38	19
	Ovodon previo	-	-	10	-	8
	DPI posterior	-	5	5	12	1
ABQ	Total	0	6	3	6	3
	Ovodon previo	-	-	2	-	2
	DPI posterior	-	3	-	2	-
ACL	Total	0	1	7	4	1
	Ovodon previo	-	-	2	-	1
	DPI posterior	-	1	2	2	-
EE	Total	0	0	0	1	0
	Ovodon previo	-	-	-	-	-
	DPI posterior	-	-	-	-	-

Útero en Y:

		Espon- tánea	ICSI	Ovodon	TEC propios	TEC ovodon
RNV	Total	0	2	20	12	5
	Ovodon previo	-	-	9	-	4
	DPI posterior	-	-	4	3	-
ABQ	Total	1	2	3	3	2
	Ovodon previo	1	-	3	-	1
	DPI posterior	-	-	-	2	-
ACL	Total	0	0	0	4	4
	Ovodon previo	-	-	-	-	3
	DPI posterior	-	-	-	2	-
EE	Total	0	0	0	0	0
	Ovodon previo	-	-	-	-	-
	DPI posterior	-	-	-	-	-

Útero Septo:

		Espon- tánea	ICSI	Ovodón	TEC propios	TEC ovodón
RNV	Total	0	4	5	3	6
	Ovodón previo	-	-	3	-	3
	DPI posterior	-	-	-	2	-
ABQ	Total	0	0	0	0	1
	Ovodón previo	-	-	-	-	1
	DPI posterior	-	-	-	-	-
ACL	Total	0	0	0	0	1
	Ovodón previo	-	-	-	-	-
	DPI posterior	-	-	-	-	1
EE	Total	0	0	0	0	0
	Ovodón previo	-	-	-	-	-
	DPI posterior	-	-	-	-	-

Tabla 12 Método por el que se consiguió gestación por subgrupo. Ovodón previo y DPI posterior

7. ANÁLISIS DE NÚMERO DE TRATAMIENTOS HASTA RNV

7.1 RENDIMIENTO DE NÚMERO DE TRATAMIENTOS HASTA RNV

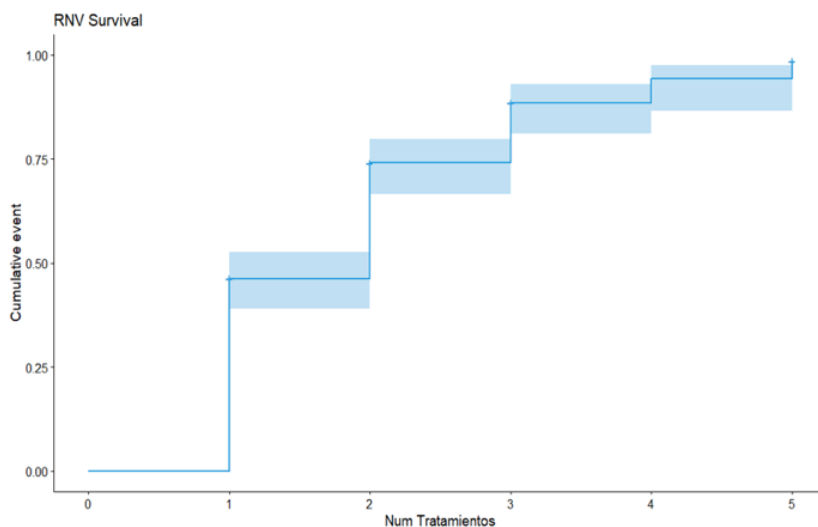
Se ha optado por modelizar los datos mediante un análisis de supervivencia por tratamiento realizado. El evento principal es la llegada a RNV, mientras que el resto se han considerado censuras.

En términos globales, en cada tratamiento acumulado podemos ver la probabilidad de tener RNV en la tabla 13.

Transferencias acumuladas	Transferencias realizadas	Nº de RNV.s	Nº de abortos	% Acumulado transferencias con RNV	IC 95%
1	212	98	27	46,23	(52,54-39,08)
2	87	45	15	74,04	(79,80-66,64)
3	27	15	4	88,46	(92,94-81,15)
4	8	4	0	94,23	(97,53-86,52)
5	4	3	1	98,56	(99,78-90,38)

Tabla 13 Porcentaje estimado acumulado tras transferencias sucesivas.

Si evaluamos el número medio de tratamientos hasta RNV, éste se sita en 1,97 (gráfica 1).



Gráfica 1 Número medio estimado de transferencias hasta alcanzar el primer parto con éxito

A continuación, se presentan los datos segregados por tipo de útero en la tabla 14. Podemos observar que la probabilidad de obtener RNV va aumentando con cada tratamiento acumulado en los tres tipos de cavidades uterinas.

Útero en T

Transfe- rencias acumula- das	Transfe- rencias realizadas	Nº de RNV.s	Nº de abortos	% Acu- mulado transfe- rencias con RNV	IC 95%
1	138	67	18	48,55	(56,25- 39,5)
2	53	28	8	75,73	(82,51- 66,32)
3	17	9	3	88,58	(93,74- 79,16)
4	5	2	0	93,15	(97,31- 82,55)
5	3	2	1	97,72	(99,64- 85,43)

Útero en Y

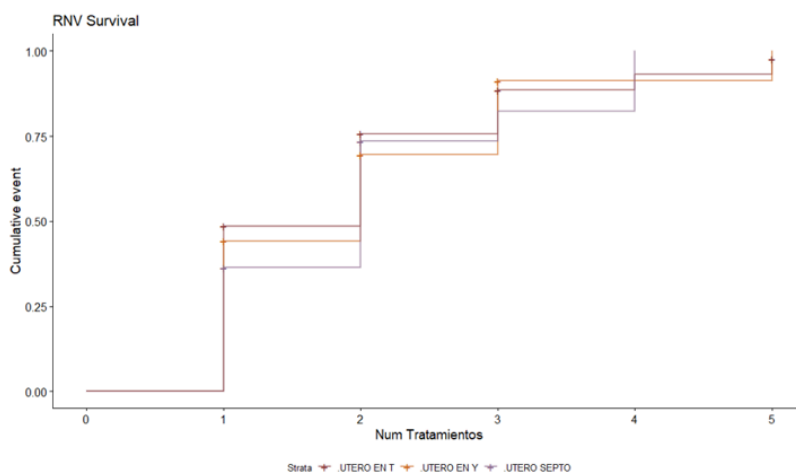
Transfe- rencias acumula- das	Transfe- rencias realizadas	Nº de RNV.s	Nº de abortos	% Acu- mulado transfe- rencias con RNV	IC 95%
1	52	23	7	44,23	(56,22- 28,96)
2	22	10	5	69,58	(80,64- 52,21)
3	7	5	1	91,31	(97,52- 69,5)
4	1	1	0	100	(NA, NA)

Útero Septo

Transfe- rencias acumula- das	Transfe- rencias realizadas	Nº de RNV.s	Nº de abortos	% Acu- mulado transfe- rencias con RNV	IC 95%
1	22	8	2	36,36	(53,6- 12,73)
2	12	7	2	73,48	(87,35- 44,41)
3	3	1	0	82,32	(94,06- 47,42)
4	2	2	0	100	(NA, NA)

Tabla 14 Resultados por tratamiento acumulado

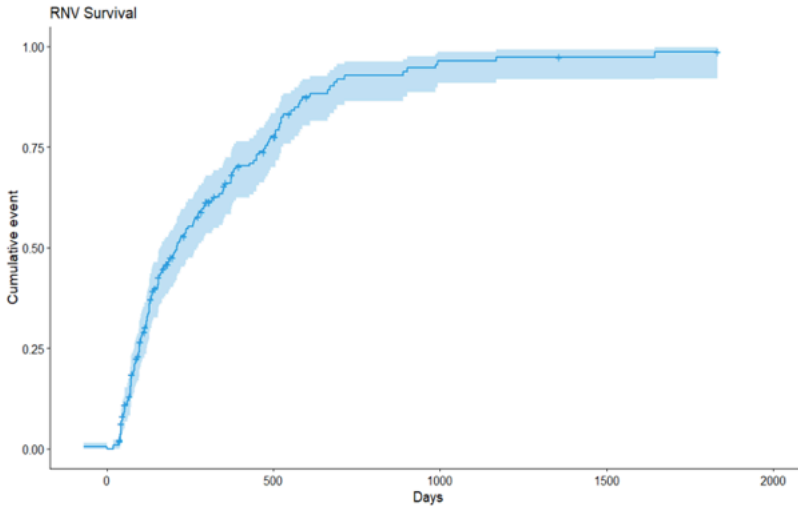
En la gráfica 2, se pueden observar el número medio de ciclos por grupo hasta RNV.



Gráfica 2 Número medio de ciclos hasta RNV por grupo.

7.2 RENDIMIENTO DE DÍAS TRAS LA INTERVENCIÓN HAS- TA RNV

Si evaluamos el número medio de días hasta RNV, éste se sitúa en 325,58 (gráfica 3).



Gráfica 3 Número medio estimado de días hasta alcanzar el primer parto con éxito

A continuación, se presentan los datos segregados por tipo de útero (tabla 15). El número medio de días hasta alcanzar RNV se sitúa en 343 el útero en T, en 231,80 en el útero en Y, en 392,85 en el útero septo.

	Útero en T	Útero en Y	Útero Septo
Nº de casos	137	52	21
Nº de gestaciones	107	39	17
Media de días ± DE	343 ± 34,41	231,80 ± 29,76	392,85 ± 93,63
Mediana (IC 95%)	220 (297-160)	154 (290-113)	260 (681-164)

Tabla 15 Rendimiento de días tras la intervención hasta RNV por tipo de útero

8. RESULTADOS OBSTÉTRICOS OBTENIDOS

De las 219 gestaciones obtenidas, se obtuvieron un total de 165 gestaciones con recién nacido vivo tal como puede verse en la figura 10.

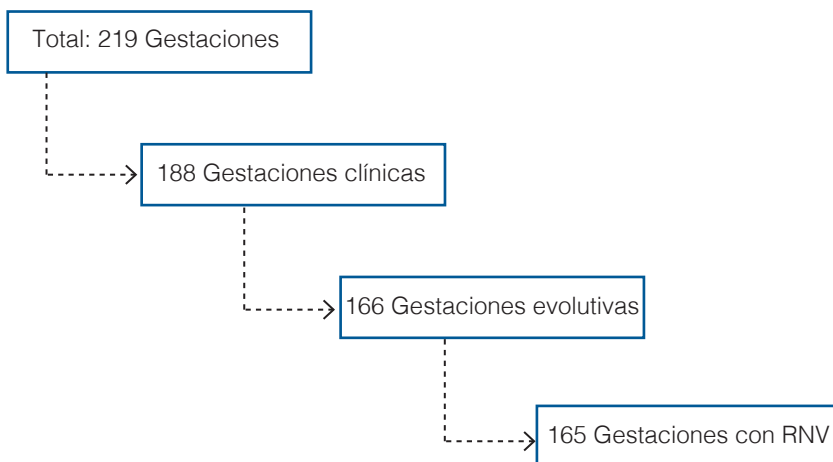


Figura 10 Resultados obstétricos obtenidos

Si analizamos los resultados obstétricos obtenidos, observamos que el total de número partos fue de 165, siendo en 49 casos las gestaciones de tipo gemelar. El número total de cesáreas fue mayor que el de partos vaginales. También se observa que el número de partos a término fue mayor que el de partos prematuros. Los resultados obtenidos pueden verse en las tablas 16 y 17.

RESULTADOS OBSTÉTRICOS (I)	
Total de RNV	214
Gestaciones gemelares	49
Partos totales	165
Media de peso de recién nacido	2.891 ± 58,72
Media de semanas gestacionales	37,8 ± 0,26

Nota: El cálculo del peso medio se ha corregido por partos gemelares mediante un modelo de efectos mixtos.

Tabla 16 Resultados obstétricos (I).

RESULTADOS OBSTÉTRICOS (II)		
Vía de Parto	Vaginal	53
	Cesárea	96
Edad gestacional	A término	109
	Pretérmino	39

Nota: No se han incluido los partos en los que no había datos

Tabla 17 Resultados obstétricos (II).

Como se muestra en la tabla 18, se han analizado los resultados según el tipo de gestación gemelar y única. Podemos observar que en las gestaciones gemelares como cabe esperar, la edad gestacional y el peso al nacimiento son menores y, además, aunque el número de cesáreas es elevado en ambos grupos, es mayor en las gestaciones gemelares. Sólo se realizó cerclaje en un solo caso.

RESULTADOS OBSTÉTRICOS (III) (166 gestaciones evolutivas) (na:1)		
GESTACIÓN ÚNICA (n=100) (na:16)		GESTACIÓN GEMELAR (n=49)
38,76 ± 0,29	Edad gestacional al parto	35,92 ± 0,41
44	Vía del parto vaginal	9
56	Vía del parto cesárea	40
0	Cerclaje	1
3166 ± 58,83	Peso al nacer	2326 ± 81,50

Tabla 18 Resultados obstétricos en gestaciones únicas y gemelares

8.1 RESULTADOS OBSTÉTRICOS POR SUBGRUPOS

Si analizamos los resultados gestacionales por subgrupos, como se muestra en la tabla 19, se observa que en los tres subgrupos las semanas al nacimiento y el peso al nacer fueron similares. El parto finalizó mediante cesárea en la mayor parte de los casos, siendo un poco menor en las pacientes con útero septo.

	Útero en T	Útero en Y	Útero Septo
Parto	108	39	18
Parto gemelar	29	14	6
Parto por cesárea	64	24	8
Parto pretérmino	24	11	4
Parto a término	73	24	12
RNV	137	53	24
Edad gestacional en semanas	37,83±3,44	37,46±2,65	38,32±2,63
Peso del RNV	2.793,15±650,72	2738±531,97	2.745,56±574,16

Nota: - El peso medio está basado en un modelo de regresión con el objeto de compensar los partos gemelares.

- La edad gestacional y el peso se presenta con media y desviación típica.

Tabla 19 Datos de parto y recién nacidos.

Se analizaron los resultados obstétricos según la alteración de la cavidad diagnosticada y por gestación única o gemelar reflejándose los resultados en la tabla 20.

	Paridad	Útero en T	Útero en Y	Útero Septo
Edad gestacional en semanas	Único	38,92±2,6	38,86±1,85	39,24±1,68
Edad gestacional en semanas	Gemelar	35,76±2,77	35,89±2,16	36,79±3,33
Peso	Único	3.159,85±616,73	3.167,5±533,52	3.236,25±513,33
Peso	Gemelar	2.305,65±565,97	2.408,46±397,63	2.353±465,17

Nota: La edad gestacional y el peso se presenta con media y desviación típica

Tabla 20 Resultados gemelares.

9. COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS Y EVENTOS ADVERSOS

Los eventos adversos observados se clasificaron en subgrupos (tabla 21).

1. Relacionados probablemente con la metroplastia (atonía, acretismo, placenta previa): en un caso la paciente presentó placenta previa, en dos casos precisaron histerectomía postparto por placenta acreta, en dos casos presentaron placenta acreta sin precisar histerectomía y una paciente presentó una atonía postparto sin otro diagnóstico.
2. Relacionados probablemente con la anomalía mülleriana (cerclaje): en dos casos las pacientes precisaron cerclaje durante la gestación, uno de ellos fue finalmente un aborto tardío.

3. No relacionados ni con la metroplastia, ni con la anomalía mülleriana: en dos casos las pacientes presentaron preeclampsia durante la gestación y en un caso el recién nacido presentó una agenesia de mano.

	Útero en T	Útero en Y	Útero Septo
No hay	135	49	25
Relacionado con la metroplastia	3	3	0
Relacionado con alteración mülleriana	2	0	0
Otros	2	1	0

Tabla 21 Complicaciones obstétricas y efectos adversos

DISCUSIÓN

El “factor uterino” en Reproducción Humana ha supuesto un desafiante reto de creciente importancia en la investigación. Con el presente estudio se pretende mostrar los resultados obtenidos en un centro de prestigio como es el Instituto Valenciano de Infertilidad de Valencia, en el que el tamaño muestral es mayor en comparación de otros estudios según la literatura previa y se han podido observar los resultados tras el tratamiento histeroscópico de las distintas malformaciones uterinas diagnosticadas.

Al inicio del desarrollo de la presente tesis doctoral, eran pocos los estudios realizados y publicados sobre las cavidades dismórficas, una entidad a la que hasta ahora no se le había dado importancia y a la que actualmente cada vez se le da más, ya que se está estudiando recientemente su implicación en pacientes con problemas reproductivos. Dado el interés que ha despertado en los últimos años el diagnóstico e implicaciones en la infertilidad de este tipo de cavidades, han sido varios los estudios publicados durante el desarrollo de esta tesis doctoral y se ha podido comparar los resultados obtenidos en la misma con los publicados recientemente.

A continuación, se hace un análisis detallado de los puntos clave en este estudio:

1. CAVIDADES DISMÓRFICAS (ÚTERO EN T Y EN Y)

Los úteros dismórficos son una nueva entidad descrita recientemente que ha sido subestimada durante mucho tiempo. Han sido muchos los estudios que han mostrado los resultados del tratamiento de los úteros septos, pero escasos los que estudian los úteros en T. Antiguamente, este tipo de útero se asociaba a la exposición al DES, pero actualmente se diagnostican en pacientes con infertilidad que no han tenido contacto con el DES, que se prohibió hace 40 años, tratándose de formas adquiridas de úteros en T. Ya en 1992, Golan y su grupo describieron una tasa muy baja de parto en las pacientes con útero en T, siendo del 21% (Golan *y cols.*, 1992). Posteriormente, diversos estudios han demostrado que las cavidades dismórficas pueden estar asociadas a problemas reproductivos cuando no se han corregido quirúrgicamente (Katz *y cols.*, 1996; Chan YY *y cols.*, 2011; Fernandez H *y cols.*, 2011; Revel A 2012) .

Se han realizado varios intentos para clasificar las malformaciones uterinas. La Sociedad Americana de Fertilidad incluía en su clasificación a los úteros en T, en la clase VII y los relacionaba con la exposición a DES. La ESHRE y la ESGE han creado una nueva clasificación que incluye la clase U1, úteros dismórficos, que a su vez incluye a los úteros T en la subclase U1a.

Aunque la importancia del grosor de la pared lateral uterina en el útero dismórfico se incluyó en la clasificación de la ESHRE/ESGE, en la literatura actual no se habla del verdadero ratio o grosor. Además, existe una alta variabilidad intra/interobservador en las mediciones ecográficas de la ecografía 3D del grosor de la pared uterina para las anomalías uterinas, con datos contradictorios para sus mediciones debido a la insuficiencia de la técnica (Graupera B *y cols.*, 2015). Recientemente, Ludwin y su grupo, han descrito las medidas para diagnosticar los úteros en T, concluyendo que su diagnóstico no es fácil, y el acuerdo entre expertos es solamente moderado, siendo el diagnóstico por un solo especialista insuficiente (Ludwin *y cols.*, 2019).

Por tanto, no existen criterios unificados para el diagnóstico de las cavidades dismórficas actualmente. En este estudio, el diagnóstico se ha realizado por vía histeroscópica y siempre se aplicaban los mismos criterios, siendo evaluadas las cavidades en la mayoría de los casos por el mismo observador o, en su defecto, por algún miembro de su equipo.

El criterio empleado para el diagnóstico del útero en T por histeroscopia ha sido la colocación del histeroscopio a nivel del OCI sin poder visualizar los ostiums debido al grosor de las paredes laterales. Se diagnosticaba útero en Y, cuando además presentaban una muesca fúndica.

En el estudio se han incluido un total de 220 pacientes, de las cuales un 88,6% (195) fueron cavidades dismórficas, es uno de los mayores tamaños muestrales de cavidades dismórficas descritos en la literatura. Ninguna de las pacientes presentaba exposición previa al DES, como al igual que en los últimos estudios publicados.

2. TÉCNICA QUIRÚRGICA

Es muy importante la descripción de una correcta técnica quirúrgica para tratar estos úteros y la evaluación de los resultados de la misma, por lo que en este estudio se hace una descripción detallada de la técnica quirúrgica aplicada.

La metroplastia histeroscópica es una técnica que reduce el tiempo quirúrgico, el tiempo postoperatorio, también reduce la morbilidad intraoperatoria y postoperatoria, disminuye la formación de adherencias que pueden causar infertilidad, e incluso la posibilidad de intentar la gestación en el siguiente ciclo normal (Campo R y cols., 2005; Campo R y cols., 2014; Di Spiezio Sar-do y cols., 2015).

Se han utilizado diversas técnicas e instrumentos para la metroplastia histeroscópica, que incluyen tijeras, resectoscopio, garfio monopolar o bipolar. La elección de la técnica depende de la experiencia del cirujano, tiempo quirúrgico, coste del instrumental y complicaciones.

El manejo de las pacientes con útero dismórfico es controvertido y el beneficio de la metroplastia histeroscópica es cuestionable. No existen estudios de seguimiento prospectivos ni estudios randomizados para evaluar el tratamiento expectante versus el tratamiento quirúrgico. Se han propuesto diferentes técnicas quirúrgicas sin embargo no existen estudios comparativos. La técnica empleada en este estudio ofrece ventajas al ser una técnica sencilla y reproducible, no se utiliza la dilatación cervical lo que hace disminuir el riesgo de complicaciones y, además, permite una mejor identificación de las paredes laterales uterinas. En este estudio se ha utilizado energía bipolar o tijeras. El empleo de energía bipolar es más seguro que la monopolar porque permite utilizar solución salina como medio de distensión.

La utilización de solución salina normal (0,9%) para la realización de la histeroscopia, tiene como ventaja que contiene iones parecidos al plasma humano y puede reducir los efectos secundarios que se obtienen con la solución de glicina como los cambios electrolíticos que conllevan a la hiponatremia, por lo que en ningún caso se presentaron estos efectos.

La histeroscopia se lleva a cabo utilizando el histeroscopio de 4,8 mm de diámetro externo, con flujo continuo, con un canal de trabajo de 5 French y ángulo de 30 grados así se evita la dilatación cervical que puede dar lugar a perforaciones uterinas e incompetencia cervical en gestaciones posteriores. Además, permite la inspección del canal endocervical al inicio de la histeroscopia.

Todas las histeroscopias de este estudio han sido realizadas en el mismo centro y por el mismo cirujano (JF) o, en su caso, algún

miembro de su equipo. Todos ellos utilizan los mismos criterios para diagnosticar las distintas malformaciones de la cavidad uterina.

En otros estudios publicados (Grimbizis *y cols.*, 2015; Haydar-dedeoglu B *y cols.*, 2018; Boza A *y cols.*, 2019), las técnicas empleadas descritas son similares a la que se ha realizado en este estudio. Sin embargo, la técnica de HOME-DU (Metroplastia histeroscópica ambulatoria para expandir el útero dismórfico), descrita por Di Spiezio en 2015, que consiste en realizar dos incisiones con un electrodo bipolar en los anillos de constricción fibromuscular en el área ístmica de las paredes laterales uterinas seguido de la realización de incisiones en las paredes uterinas anterior y posterior desde el fondo hasta el istmo, difiere de la técnica utilizada en este estudio ya que no se realizan incisiones en la cara anterior y posterior uterinas, al igual que tampoco se hizo en otros estudios publicados. Además, estas incisiones podrían extenderse a la capa muscular uterina. En el estudio de Ducellier (Ducellier-Azzola *y cols.*, 2018) al igual que en el de Fernandez (Fernandez *y cols.*, 2011), la técnica que utilizan consiste en incidir lateralmente sobre el miometrio en cada lado perpendicular a las paredes uterinas, realizando las incisiones cuidadosamente desde el fundus hasta el istmo a diferencia del presente estudio.

En este estudio, al igual que en los estudios precedentes, se observó, que la metroplastia histeroscópica era un procedimiento seguro. No existieron complicaciones intraoperatorias ni postoperatorias, como perforación o sangrado, tampoco encontramos morbilidad asociada. En la literatura sólo hay un caso de perforación uterina y un caso de hemorragia tras cirugía del útero en T (Fernandez *y cols.*, 2011).

No se utilizó guía ecográfica durante el proceso histeroscópico en el presente estudio, y se considera que no sería necesario utilizarla puesto que no ha habido ningún caso de perforación uterina. En otros estudios se ha utilizado la ecografía intraoperatoria, la ecografía 3D postoperatoria o incluso la histerosal-

pingografía para comprobar la restauración de la cavidad uterina. Sin embargo, en este estudio se ha realizado a la mayoría de las pacientes (94%) un histerocontrol, pudiendo visualizar la cavidad ya reparada para evaluar el estado de cicatrización de las paredes intervenidas, liberando las posibles adherencias encontradas. De esta manera, se valora si la cavidad uterina está preparada para iniciar nuevamente los ciclos de reproducción asistida. Se demostró que la histeroscopia es una técnica segura y que proporciona buenos resultados anatómicos, con la posibilidad de detectar y tratar posibles adherencias, lo que ya ha sido publicado por otros autores (Fernández y cols., 2011; Ferro y cols., 2016).

3. COMPARACIÓN CON ESTUDIOS PREVIOS

Al inicio de la elaboración de esta tesis doctoral eran escasos los estudios realizados sobre cavidades dismórficas y no existía ninguno con un tamaño muestral tan grande como el que se ha podido obtener en este estudio. Aunque que posteriormente han surgido estudios con tamaños muestrales más grandes, ninguno de ellos ha incluido a pacientes exclusivamente con fallo de implantación.

Al igual que en otros estudios como el de Sukur (Sukur y cols., 2018) y el de Giacomucci (Giacomucci E y cols., 2011), en el presente estudio se han observado los resultados obtenidos en los úteros septos diagnosticados además de en las cavidades dismórficas; sin embargo, el tamaño muestral es mayor y los criterios de inclusión más estrictos.

Las pacientes incluidas en este estudio han sido aquellas con fallos de implantación, que habían sido sometidas a varios tratamientos de reproducción asistida con al menos 5 preembriones transferidos, a diferencia del resto de estudios publicados que incluyen a pacientes con infertilidad primaria, infertilidad secundaria, abortos de repetición o en algunos casos pacientes con

partos prematuros. En los mismos, no se hace un análisis del método por el que se obtuvieron las gestaciones ni el número preembriones transferidos antes y después del tratamiento.

Ninguna de las pacientes había estado expuesta al DES, al igual que en los estudios más recientes y a diferencia de los estudios publicados anteriormente.

Respecto a los métodos diagnósticos empleados podemos observar que en los estudios más antiguos se realizaba con HSG e histeroscopia y posteriormente se añadió la ecografía 3D, que sin embargo no está disponible en todos los centros.

La media del tiempo de seguimiento en nuestro estudio fue de 72 meses, el periodo más largo en la literatura.

Debido a la ausencia de ensayos prospectivos, aleatorizados y controlados, no existe consenso sobre si la infertilidad es una indicación de metroplastia histeroscópica. Sin embargo, este procedimiento ha presentado resultados satisfactorios en las tasas de embarazo y de nacidos vivos a escala mundial.

4. RESULTADOS CLÍNICOS

En el presente estudio, el objetivo fue evaluar los resultados quirúrgicos y el resultado reproductivo después de la corrección histeroscópica de las cavidades dismórficas (U1) y del útero septo (U2).

Los resultados del estudio con respecto al resultado reproductivo después de la corrección histeroscópica, tanto para las cavidades dismórficas como para los úteros septos, han sido muy satisfactorios.

El número de pacientes incluidas en el estudio ha sido de 220, con una media de infertilidad de 4,33 años. La malformación ute-

rina más diagnosticada ha sido las cavidades dismórficas, dentro de las cuales el útero en T se diagnosticó en 142 pacientes y el útero en Y en 53, los úteros septos diagnosticados fueron 25. En los estudios publicados hasta la fecha no se hace ninguna comparación entre estos tres tipos de cavidades uterinas.

La media de edad observada en las pacientes en el momento de la intervención fue de $37 \pm 3,92$ con un IC del 95% (36,5 - 37,5). Se trata de una media de edad un poco más elevada a la que se refleja en los estudios previos. Esto puede deberse a que, a diferencia de otros estudios, las pacientes que se han incluido son aquellas con fallo de implantación, que llevan varios años de esterilidad sin haber conseguido gestación tras varios ciclos de TRA.

Puesto que todas las pacientes estaban diagnosticadas de fallo de implantación, se realizó un análisis de los ciclos pretratamiento y postratamiento. Sin embargo, en otros estudios publicados, hay una falta de información del modo de concepción postoperatoria.

Si bien la patogénesis de este tipo de malformaciones aún no está clara, las cavidades dismórficas y los úteros septos producen un estrechamiento de la cavidad uterina y por tanto alteración de la fertilidad. Las tasas de gestación tras el tratamiento histeroscópico son elevadas para los tres tipos de malformaciones, útero en T 84,73%, útero en Y 90,38%, útero septo 86,36%. Estas tasas de gestación son las más altas publicadas en la literatura.

Observando los resultados pre y post-intervención, se aprecia una elevada probabilidad estimada de gestación post-intervención, tasas más bajas de gestaciones ectópicas, de abortos clínicos y bioquímicos. Sin embargo, al tratarse de un estudio descriptivo y no existir grupo control no podemos sacar conclusiones claras de estos hallazgos.

Curiosamente, y a diferencia de muchas publicaciones precedentes, el presente estudio muestra la tasa de embarazo acumulado posterior a la cirugía.

5. RESULTADOS OBSTÉTRICOS OBTENIDOS

El tiempo medio hasta conseguir RNV fue de 325,58 días.

El total de gestaciones evolutivas fue de 166 siendo 117 gestaciones únicas y 49 gestaciones gemelares. Sólo hubo un caso de muerte fetal. La vía del parto en la mayoría de los casos fue por cesárea, como se muestra en los estudios anteriormente publicados. Se realizaron un total de 96 cesáreas de 165 partos (58,18%), una tasa alta, al igual que la presentada en otros estudios. La indicación de la cesárea fue desconocida, y no quiere decir que tras la metroplastia se tenga que realizar una cesárea, pero muchas veces son gestaciones difíciles de conseguir y se aboga por finalizar estas gestaciones mediante cesárea, además en este estudio se tienen en cuenta las gestaciones gemelares que también en muchos casos finalizan mediante cesárea. Se puede pensar que la metroplastia probablemente induce fragilidad uterina. El manejo obstétrico debe ser cuidadoso, aunque en la literatura no aparece la rotura uterina como un riesgo añadido.

Un hallazgo relevante en el estudio es que la media de semanas al nacimiento en las gestaciones únicas fue de 38,76, la media de peso al nacer 3.166 gramos y por lo tanto, nos indica que no se observa un aumento de partos prematuros ni de bajo peso al nacer. Esto podría estar relacionado con la técnica utilizada, ya que se evita la dilatación cervical, un factor conocido de insuficiencia cervical y parto prematuro.

Se considera que, posiblemente, la placenta acreta es una complicación asociada a la metroplastia. En el presente estudio otro hallazgo interesante fue la presencia de cuatro pacientes que

presentaron placenta acreta, dos de los casos precisaron histerectomía mientras que en los otros dos ésta no fue necesaria. Aunque esto puede sugerir una relación entre metroplastia y riesgo de placenta acreta, el tamaño muestral de este estudio impide llegar a conclusiones claras.

La incompetencia cervical es una complicación que se asocia a pacientes con malformaciones mullerianas e histeroscopia, en este estudio solamente dos pacientes precisaron cerclaje y una de ellas finalmente tuvo un aborto tardío. Es posible que esto se deba a la ausencia de dilatación cervical, un factor de riesgo conocido de incompetencia cervical y de parto prematuro.

De acuerdo con los resultados obtenidos y lo revisado en la bibliografía, el tratamiento histeroscópico de las cavidades dismórficas debe de ser considerado en las pacientes con fallo de implantación o problemas de esterilidad.

6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Una de las limitaciones del estudio, es la ausencia de grupo control, pacientes con fallos de implantación y malformaciones uterinas que se hubieran manejado de forma expectante para comparar los resultados. Al ser un estudio retrospectivo no se ha realizado con grupo control y el objetivo ha sido incluir pacientes con fallo de implantación. Los resultados del estudio tras la histeroscopia han sido buenos, por lo que no sería éticamente correcto tener un grupo control de pacientes manejadas de forma expectante puesto que se obtiene mejoría realizando la histeroscopia y un eventual tratamiento. Además, al ser pacientes que llevan largo tiempo de infertilidad, que han sido sometidas a varios ciclos de TRA, si se les somete a ser grupo control reduciríamos sus posibilidades de gestación más temprana.

No podemos saber si las gestaciones son debidas a la intervención o a un aumento de la receptividad endometrial ocasionado por el trauma endometrial producido durante la intervención.

Aunque los criterios diagnósticos se basaban exclusivamente en la histeroscopia y a pesar de ser esta superior para la confirmación de cavidades dismórficas, la ecografía 3D parece ser más precisa y factible para el diagnóstico. Al inicio de la elaboración de esta tesis doctoral, se iniciaba la ecografía 3D para el diagnóstico de las malformaciones uterinas y, aunque ya está más instaurada, todavía no está disponible en todos los centros. Sin embargo, con la ecografía 3D se habrían podido diagnosticar las cavidades dismórficas previamente, así como calcular el volumen antes y después de la histeroscopia para comprobar su expansión. Aun así, no parecen existir criterios unificados para el diagnóstico ecográfico de estas cavidades.

Se han reflejado en los resultados las gestaciones obtenidas tras histeroscopia con preembriones de ovodonación o con preembriones a los que se les había realizado DPI. Como se trataba de parejas con fallo de implantación y muchos años de esterilidad, tras la histeroscopia han sido varias las parejas que se han sometido a técnicas de reproducción asistida directamente para obtención de RNV. Es por ello, que no se puede saber si realmente muchas de estas parejas hubieran conseguido gestación espontánea tras el tratamiento.

El diagnóstico de las malformaciones uterinas por histeroscopia puede tener limitaciones y errores al evaluar el grosor de las paredes laterales y de las indentaciones fúndicas. Por lo que sería conveniente definir unos criterios unificados.

Finalmente, todas las histeroscopias fueron realizadas por JF o, en su defecto, por algún miembro de su equipo, siendo todos ellos personal experimentado y por lo tanto estos resultados podrían tener una validez externa reducida.

CONCLUSIONES FINALES

- Se puede concluir que se ha observado una alta tasa de nacido vivo tras el tratamiento quirúrgico histeroscópico de las pacientes con fallo de implantación y cavidades dismórficas.
- El tipo de cavidad diagnosticado más prevalente entre la población a estudio ha sido el útero en T.
- De acuerdo con los resultados de este estudio, la aplicación de la metroplastia histeroscópica representa un método seguro con mínimas complicaciones y bajas tasas de mortalidad.
- Las tasas de gestación obtenidas, tras el tratamiento histeroscópico en pacientes con fallo de implantación, han sido elevadas para los tres tipos de malformaciones uterinas estudiadas, observándose una baja tasa de embarazo ectópico y de aborto espontáneo.
- Los resultados muestran que tras el tratamiento histeroscópico no se observa bajo peso al nacer ni elevada tasa de partos prematuros.

BIBLIOGRAFÍA

- Acién P, Acién M. The presentation and management of complex female genital malformations. *Human Reproduction Update* 2016; 22: 48-69. Doi: 10.1093/humupd/dmv048

- Acién P, Acién M, Sanchez-Ferrer M. Complex malformations of the female genital tract. New types and revision of classification. *Hum Reprod* 2004; 19:2377–2384.

- Acién P, Acién MI. The history of female genital tract malformation classifications and proposal of an updated system. *Human Reproduction Update* 2011; 17: 693:705. Doi: 10.1093/humupd/dmr021.

- Alanis J, Pérez M. Histeroscopia en infertilidad. Diagnóstico y tratamiento. *Ginecol. Obstet Mex* 2008; (76)11:679-84.

- Aletebi F. Hysteroscopy in women with implantation failures after in vitro fertilization: Findings and effect on subsequent pregnancy rates. *Middle East Fertility Society Journal* 2010; 15: 288–291. Doi:10.1016/j.mefs.2010.06.008

- Almog B, Shalom-Paz E, Dufort D. Promoting implantation by local injury to the endometrium. *Fertility and Sterility* 2010; Vol. 94, No. 6, 2026-2029. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.12.075.

- Alonso L, Haimovich S, Di Spiezio Sardo A, Carugno J. Dysmorphic uterus: Do We Need a T-Y-I Subclassification? *J Minim Invasive Gynecol.*,2019;1553-4650(19)30412-1. Doi: 10.1016/j.jmig.2019.08.031

- Alonso Pacheco L, Lagana AS, Ghezzi F, Haimovich S, Azumendi-Gomez P, Carugno J. Subtypes of T-shaped uterus. *Fertil Steril.* 2019; 112:399–400. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.04.020
Arefi S, Soltanghorae H, Zarnani AH, Tabaei AS, Novin MG, Zeraat H, Ebadi P. Repeated IVF/ICSI-ETs failures and impact

of hysteroscopy. *Iranian Journal of Reproductive Medicine* 2008; 6: 19-24.

- Aubriot FX, Hamou J, Dubuisson JB, Frydman R, Fernandez H. Hysteroplasty for enlargement: apropos of the results. *Gynecol Obstet Fertil*, 2001; 29(12): 888-93. Doi: 10.1016/s1297-9589(01)00238-7

- Ayida G, Chamberlain P, Barlow D, Kennedy S. Uterine cavity assessment prior to in vitro fertilization: comparision of transvaginal sacanning, saline constrast hysterosonography and hysteroscopy. *Ultrasound Obstet. Ginecol.*1997; 10, 59-62. Doi: 10.1046/j.1469-0705.1997.10010059.x

- Bacskó G. Uterine surgery by operative hysteroscopy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1997;71:219-222. Doi.org/10.1016/S0301-2115(96)02639-5

- Bajo Arenas JM, Coroleu Lletget B. Fundamentos de Reproducción. Madrid, 2009. ISBN: 978-84-9835-275-7.

- Bajo Arenas JM, Melchor Marcos JC, Mercé LT. Fundamentos de Obstetricia. Madrid, 2007. I.S.B.N.: 978-84-690-5397-3.

- Bakas P, Gregoriou O, Hassiakos D et al. Hysteroscopic resection of uterine septum and reproductive outcome in women with unexplained infertility. *Gynecol Obstet Invest.* 2012; 73(4):321-5. Doi: 10.1159/000335924

- Barash A, Dekel N, Fieldust S, Segal I, Schechtman E, Granot I. Local injury to the endometrium doubles the incidence of successful pregnancies in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertility and Sterility* 2003; 79 (6):1317-1322. Doi:10.1016/s0015-0282(03)00345-5

- Barranger E, Gervaise A, Doumerc S, Fernandez H. Reproductive performance after hysteroscopic metroplasty in the hypo-

plastic uterus: a study of 29 cases. *BJOG* 2002;109:1331–1334. Doi:10.1046/j.1471-0528.2002.01448.x

- Bello J, Maldonado A, Sánchez A. Infertilidad: histeroscopia versus ultrasonografía transvaginal e histerosalpingografía. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2013; 73(1):50-57.

- Bermejo C, Martínez P, Cantarero R, Díaz D, Pérez J et al. Three-dimensional ultrasound in the diagnosis of Müllerian duct anomalies and concordance with magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 593–601. Doi: 10.1002/uog.7551.

- Bettocchi S, Ceci O, Nappi L, Pontrelli G, Pinto L, Vicino M. Office hysteroscopic metroplasty: three “diagnostic criteria” to differentiate between septate and bicornuate uteri. *J Minim Invasive Gynecol*, 2007; 14(3):324-8. Doi:10.1016/j.jmig.2006.11.010

- Bord I, Tamir B, Harlev A, Har-Vardi I, Lunenfeld E, Friger M. Recurrent implantation failure in IVF: features of cycles that eventually ended in conception. *Arch Gynecol Obstet* 2015. Doi: 10.1007/s00404-015-3954-0

- Bosteels J, Kasius J, Weyers S, Broekmans FJ, Willem B et al. Treating suspected uterine cavity abnormalities by hysteroscopy to improve reproductive outcome in women with unexplained infertility or prior to IUI, IVF, or ICSI. *Gynecol Surg* 2013; 10:165-167. Doi: 10.1007/s10397-013-0798-0

- Bosteels J, Weyers S, Puttemans P, Panayotidis C, Van Herendael B et al. The effectiveness of hysteroscopy in improving pregnancy rates in subfertile women without other gynaecological symptoms: a systematic review. *Human Reproduction Update* 2010; 16: 1-11. Doi: 10.1093/humupd/dmp033.

- Boza A, Akin Od, Oguz Sy, Misirlioglu S, Urman B. Surgical correction of T-shaped uteri in women with reproductive failu-

re: long term anatomical and reproductive outcomes. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2019; 48 (1):39-44. Doi: 10.1016/j.jogoh.2018.10.013

- Bozdag G, Aksan G, Esinler I, Yaralin H. What is the role of office hysteroscopy in women with failed IVF cycles? *Reproductive BioMedicine Online* 2008; Vol 17. No 3. 410-415. Doi: org/10.1016/S1472-6483 (10)60226-X

- Cakmak H, Taylor HS. Implantation failure: molecular mechanisms and clinical treatment. *Human Reproduction Update* 2011; Vol.17, No.2 pp. 242-253. Doi: 10.1093/humupd/dmq037

- Campo R, Meier R, Dhont N, Mestdagh G, Ombelet W. Implementation of hysteroscopy in an infertility clinic: the one-stop uterine diagnosis and treatment. *Facts Views Vis Obgyn.* 2014; 6:235–239.

- Campo R, Molinas CR, Rombauts L, et al. Prospective multi-centre randomized controlled trial to evaluate factors influencing the success rate of office diagnostic hysteroscopy. *Hum Reprod.* 2005; 20:258–263. Doi: 10.1093/humrep/deh559

- Carach M, Penella J, Ubeda A, Labastkja R. Hysteroscopic incisión of the septate uterus: Scissors versus resectoscope. *Hum Reprod* 1994; 9:87-89. Doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a138326

- Cenksoy P, Ficicioglu C, Yıldırım G, Yesiladali M. Hysteroscopic findings in women with recurrent IVF failures and the effect of correction of hysteroscopic findings on subsequent pregnancy rates. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 287:357–360. Doi: 10.1007/s00404-012-2627-5

- Chan YY, Jayaprakasan K, Tan A, Thornton JG, Coomarasamy A and Raine-fenning NJ. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: a systematic review. *Ultrasound*

Obstet Gynecol 2011; 38: 371–382. Doi: 10.1002/uog.10056

- Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, Thornton JG, Raine-Fenning NJ, Coomarasamy A. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. *Human Reproduction Update* 2011; 17(6): 761-771. Doi: 10.1093/humupd/dmr028

- Cholkeri-Singh A, Sasaki KJ. Hysteroscopy for infertile women: a review. *J Minim Invasive Gynecol.*, 2015; 22(3):353-62. Doi: 10.1016/j.jmig.2014.12.163.

- Coughlan C, Ledger W, Wang Q, Liu F, Demirool A, Gurgan T. Recurrent implantation failure: definition and management. *Reproductive BioMedicine Online* 2014; 28: 14-38. Doi: 10.1016/j.rbmo.2013.08.011. Epub 2013 Sep 14

- Coughlan C, Yuan X, Nafee T, Yan J, Mariee N, Li TC. The clinical characteristics of women with recurrent implantation failure. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2013; 33: 494-498. Cousineau TM, Domar AD. Psychological impact of infertility. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 2007; 21: 293-308. Doi: 10.1016/j.bpobgyn.2006.12.003

- Deffieux X, Gauthier T, Menager N, Legendre G, Agostini A, Pierre F. Hysteroscopy: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014; 178:114-22. Doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.04.026.

- Demirool 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. Doi: 10.1016/s1472-6483(10)61108-x.

- Di Spiezio Sardo A, Campo R, Zizolfi B, Santangelo F, Meier

Furst R, Di Cesare C, Bettocchi S, Vitagliano A, Ombelet W. Long-Term Reproductive Outcomes after Hysteroscopic Treatment of Dysmorphic Uteri in Women with Reproductive Failure: A European Multicenter Study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019 May 27. Doi: 10.1016/j.jmig.2019.05.011.

- Di Spiezio Sardo A, Florio P, Nazzaro G, Spinelli M, Paladini D, Di Carlo C, Nappi C. Hysteroscopic outpatient metroplasty to expand dysmorphic uteri (HOME-DU technique): a pilot study. *Reproductive BioMedicine Online* 2015; 30: 166–174. Doi: 10.1016/j.rbmo.2014.10.016

- Di Spiezio Sardo A, Zizolfi B, Bettocchi S, et al. Accuracy of hysteroscopic metroplasty with the combination of presurgical 3-dimensional ultrasonography and a novel graduated intrauterine palpator: a randomized controlled trial. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016; 23:557–566. Doi: 10.1016/j.jmig.2016.01.020.

- Doldi N, Persico P. Pathologic findings in hysteroscopy before in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET). *Gynecol Endocrinol* 2005; 21(4):235-7. Doi: 10.1080/09513590500366696.

- Dreisler E, Stampe S. Müllerian duct anomalies diagnosed by saline contrast sonohysterography: prevalence in a general population. *Fertil Steril* 2014; 102(2):525-9. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.04.043.

- Ducellier-Azzola G, Lecointre L, Hummel M, Pontvianne M, Garbin O. Hysteroscopic enlargement metroplasty for T- shaped uterus: 24 years' experience at the Strasbourg Medico-Surgical and Obstetrical Centre (CMO). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018; 226:30-34. Doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.04.036.

- Duffy S, Reid PC, Sharp F. In-vivo studies of uterine electrosurgery. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992; 99(7): 579-82. Doi: 10.1111/j.1471-0528.1992.tb13824.x.

- Dyer S, Chambers GM, Mouzon J, Nygren KG, Zegers-Hochschild F, Mansour R. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: Assisted Reproductive Technology 2008, 2009 and 2010. *Human Reproduction* 2016; 31 (7): 1588–1609. Doi: 10.1093/humrep/dew082
- El-Mazny A, Abou-Salem N, El-Sherbiny W, Saber W. Outpatient hysteroscopy: a routine investigation before assisted reproductive techniques? *Fertility and Sterility* 2011; 95: 272-276. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.06.033.
- El-Toukhy T, Campo R, Sunkara S, Khalaf Y, Coomarasamy A. A multi-centre randomised controlled study of pre-IVF outpatient hysteroscopy in women with recurrent IVF implantation failure: Trial of Outpatient Hysteroscopy - [TROPHY] in IVF. *Reproductive Health* 2009; 6:20. Doi: 10.1186/1742-4755-6-20.
- El-Toukhy T, Campo R, Khalaf Y, Tabanelli C, Gianaroli L, Gordts SS. Hysteroscopy in recurrent in-vitro fertilisation failure (TROPHY): a multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet* 2016; 387: 2614 – 2621. Doi: 10.1016/S0140-6736(16)00258-0.
- Emanuel MH. New developments in hysteroscopy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 2013; 27: 421-429. Doi: 10.1016/j.bpobgyn.2012.11.005.
- Esmaeilzadeh S, Delavar MA, Andarieh MG. Reproductive Outcome Following Hysteroscopic Treatment of Uterine Septum. *Mater Sociomed*, 2014; 26(6):366-71. Doi: 10.5455/msm.2014.26.366-371
- 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. *Human Reproduction* 2010. 25: 1959–1965. Doi: 10.1093/humrep/deq150.

- Fatemi HM, Popovic-Todorovic B. Implantation in assisted reproduction: a look at endometrial receptivity. *Reproductive BioMedicine Online* 2013; 27, 530- 538. Doi: 10.1016/j.rbmo.2013.05.018

- Fedele L, Arcaini L, Parazzini F et al. Reproductive prognosis after hysteroscopic metroplasty in 102 women: life-table analysis. *Fertil Steril*. 1993; 59(4):768-72.

- Fernandez H, Garbin O, Castaigne V, Gervaise A, Levailant JM. Surgical approach to and reproductive outcome after surgical correction of a T-shaped uterus. *Human Reproduction* 2011; 26:1730-1734. Doi: 10.1093/humrep/der056.

- Ferro J, Budak E. Malformaciones müllerianas. *Cuadernos de Medicina Reproductiva*. 2009; 15:9-22.

- Ferro J, Labarta E, Sanz C, Montoya P, Remohi J. Reproductive outcomes after hysteroscopic metroplasty for women with dysmorphic uterus and recurrent implantation failure. *Facts Views Vis Obygn*. 2018 Jun; 10(2):63-68.

- Ferro J, Montoya P. Innovative Alternatives in the Postoperative Management of Asherman Syndrome. In: *Deshmukh SS, O., editor. Mastering the Techniques in Hysteroscopy. First ed. India: Jaypee; 2016. p. 431-7.*

- Fox NS, Roman AS, Stern EM, Gerber RS, Saltzman DS, Rebarber A. Type of congenital uterine anomaly and adverse pregnancy outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014; 27(9): 949–953. Doi: 10.3109/14767058.2013.847082

- Fuentes J, Pérez M. Histeroscopia en infertilidad. Diagnóstico y tratamiento. *Ginecol Obstet Mex* 2008; 76(11):679-84.

- Galliano D, Bellver J, Díaz-García C, Simón C, Pellicer A. ART and uterine pathology: how relevant is the maternal side for implantation? *Human Reproduction Update* 2015; 21 (1): 13–38.

Doi: 10.1093/humupd/dmu047.

- Garbin O, Ohl J, Bettahar-Lebugle K, Dellenbach P. Hysteroscopic metroplasty in diethylstilboestrol-exposed and hypoplastic uterus: a report on 24 cases. *Hum Reprod* 1998; 13(10): 2751-5. Doi: 10.1093/humrep/13.10.2751.

- Gaviño F, Guzmán E, Reyes E, Villalpando J, Jáuregui R. Repercusión de la histeroscopia de consultorio en pacientes con antecedente de dos o más ciclos fallidos de fertilización in vitro, transferencia embrionaria e inyección intracitoplasmática del espermatozoide en un centro de reproducción asistida. *Ginecol Obstet Mex* 2010; 78 (1):9-14.

- Ghahiry AA, Aliabadi ER, Akbar A, Najafian A, Ghasemi M. Effectiveness of Hysteroscopic Repair of Uterine Lesions in Reproductive Outcome. *Int J Fertil Steril*, 2014; 8: 129-134.

- Ghi T, Casadio P, Kuleva M, Perrone AM, Savelli L, Gianchi S, Pelusi C, Pelusi G. Accuracy of three-dimensional ultrasound in diagnosis and classification of congenital uterine anomalies. *Fertil Steril* 2009; 92: 808–813. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.05.086.

- Giacomucci E, Bellavia E, Sandri F, Farina A, Scagliarini G. Term Delivery Rate after Hysteroscopic Metroplasty in Patients with Recurrent Spontaneous Abortion and T-Shaped, Arcuate and Septate Uterus. *Gynecol Obstet Invest*, 2011; 71:183–188. Doi: 10.1159/000317266

- Golan A, Langer R, Neuman M, Wexler S, Segev E, David MP. Obstetric 381 outcome in women with congenital uterine malformations. *J Reprod Med*. 382 1992; 37(3):233-236.

- Goldenberg M, Bider D, Ben-Rafael Z, Dor J, Levran D, Oelsner G. Hysteroscopy in a program of in vitro fertilization. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 1991; 8(6): 336-8. Doi: 10.1007/bf01133024

- Graupera B, Pascual MA, Hereter I, Browne JL, Ubeda B, Rodriguez I, Pedrero C. Accuracy of three-dimensional ultrasound compared with magnetic resonance imaging in diagnosis of Müllerian duct anomalies using ESHRE – ESGE consensus on the classification of congenital anomalies of the female genital tract. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015; 46: 616–622. Doi: 10.1002/uog.14825.

- Grimbizis GF, Campo R, Tarlatzis BC, Gordts S, editors. Female Genital Tract Congenital Malformations: Classification, Diagnosis, and Management, London: Springer-Verlag; 2015. Doi: 10.1007/978-1-4471-5146-3_25.

- Grimbizis G, Gordts S, Spiezio ADS, Brucker S, De Angelis C et al. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Human Reproduction* 2013; 0:1-13. Doi: 10.1093/humrep/det098.

- Grimbizis G, Campo R. Clinical approach for the classification of congenital uterine malformations. *Gynecol Surg* 2012; 9:119-129. Doi: 10.1007/s10397-011-0724-2

- Grimbizis G, Camus M, Clasen K, Tournaye H, De Munck L, Devroey P. Hysteroscopic septum resection in patients with recurrent abortions or infertility. *Human Reproduction* 1998; vol.13 no.5 pp.1188-1193. Doi: 10.1093/humrep/13.5.1188

- Grimbizis G, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Human Reproduction Update* 2001; 7: 161-174.

- Hassan MA, Lavery SA, Trew GH. Congenital uterine anomalies and their impact on fertility. *Womens Health (Lond)*. 2010; 6:443–461. Doi: 10.2217/whe.10.19.

- Haydardedeoglu B, Dogan Durdag G, Siemsek S, Caglar Aytac P, Cok T, Bulgan Kilicdag E. Reproductive outcomes of office hysteroscopic metroplasty in women with unexplained infertility with dysmorphic uterus. *Turk J Obstet Gynecol*. 2018; 15(3):135-140. Doi: 10.4274/tjod.30111
- Hickok LR. Hysteroscopic treatment of the uterine septum: A clinician's experience. *Am J Obstet Gynecol*, 2000; 182: 1414-1420. Doi:10.1067/mob.2000.106130
- Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertility and Sterility* 2000, 73: 1-14. Doi: 10.1016/s0015-0282(99)00480-x
- Hua M, Odibo AO, Longman RE, et al. Congenital uterine anomalies and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*, 2011; 205:558.e1-5. Doi: 10.1016/j.ajog.2011.07.022
- Jáuregui R, Alanis J. Estado actual de la clasificación, diagnóstico y tratamiento de las malformaciones müllerianas. *Ginecol Obstet Mex* 2013; 81:34-46.
- Jayaprakasan K, Chan YY, Sur S, Deb S, Clewes JS, Raine-fenning NJ. Prevalence of uterine anomalies and their impact on early pregnancy in women conceiving after assisted reproduction treatment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 727–732. Doi: 10.1002/uog.8968.
- Johary J, Xue M, Zhu X, Xu D, Velu PP. Efficacy of estrogen therapy in patients with intrauterine adhesions: Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol*, 2014; 21 (1): 44-54. Doi: 10.1016/j.jmig.2013.07.018.
- Kaufman RH, Adam E, Noller K, Irwin JF, Gray M. Upper genital tract changes and infertility in diethylstilbestrol-exposed women. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154:1312-8. Doi: 10.1016/0002-9378(86)90718-0.

- Kaufman RH, Noller K, Adam E, Irwin J, Gray M, Jeffries JA, et al. Upper genital tract abnormalities and pregnancy outcome in diethylstilbestrol-exposed pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148:973-84. Doi: 10.1016/0002-9378(84)90540-4.
- Katz Z, Ben-Arie A, Lurie S, Manor M, Insler V. Beneficial effect of hysteroscopic metroplasty on the reproductive outcome in a 'T-shaped' uterus. *Gynecol Obstet Invest* 1996; 41(1):41-3. Doi: 10.1159/000292033.
- Kenda Šuster N, Gergolet M. Does hysteroscopic metroplasty for septate uterus represent a risk factor for adverse outcome during pregnancy and labor? *Gynecol Surg*, 2016; 13:37–41. Doi: 10.1007/s10397-015-0916-2.
- Kirsop R, Porter R, Torode H, Smith D, Saunders D. The Role of Hysteroscopy in Patients Having Failed IVF/GIFT Transfer Cycles. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1991; 31: 263-264. Doi: 10.1111/j.1479-828X.1991.tb02795.x.
- Kougioumtsidou A, Mikos T, Grimbizis GF, Karavida A, Theodoridis TD, Sotiriadis A, Tarlatzis BC, Athanasiadis AP.. Three-dimensional ultrasound in the diagnosis and the classification of congenital uterine anomalies using the ESHRE/ESGE classification: a diagnostic accuracy study. *Arch Gynecol Obstet*. 2019; 299(3):779-789. Doi: 10.1007/s00404-019-05050-x.
- Koskas M, Mergui J-L, Yazbeck C, Uzan S, Nizard J. Office Hysteroscopy for Infertility: A Series of 557 Consecutive Cases. *Obstetrics and Gynecology International*, 2010; 1-5. Doi:10.1155/2010/168096.
- Kowalik CR, Goddijn M, Emanuel MH, Bongers MY, Spinder T, de Kruif JH. Metroplasty versus expectant management for women with recurrent miscarriage and a septate uterus (Review).

Cochrane Database of Systematic Reviews, 2011; Issue 6. Art. No.: CD008576. Doi: 10.1002/14651858.CD008576.pub3.

- Kupesic S. Clinical implications of sonographic detection of uterine anomalies for reproductive outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.*, 2001; 18(4):387-400. Doi: 10.1046/j.0960-7692.2001.00539.x.

- La Sala GB, Montanari R, Dessanti L, Cigarini C, Sartori F. The role of diagnostic hysteroscopy and endometrial biopsy in assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 1998; 70(2): 378-80. Doi: 10.1016/s0015-0282(98)00147-2.

- Lin PC, Bhatnagar KP, Nettleton GS, Nakajima ST. Female genital anomalies affecting reproduction. *Fertil Steril.* 2002; 78:899–915. Doi: 10.1016/s0015-0282(02)03368-x.

- Ludwin A, Coelho Neto MA, Ludwin I, Nastri CO, Costa W. Congenital uterine malformation by experts (CUME): T-shaped uterus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 Aug 20. Doi: 10.1002/uog.20845.

- Ludwin A, Ludwin I. Comparison of the ESHRE–ESGE and ASRM classifications of Müllerian duct anomalies in everyday practice. *Human Reproduction*, 2015; 30(3): 569–580. Doi: 10.1093/humrep/deu344.

- Makrakis E, Hassiakos D, Stathis D, Vaxevanoglou T, Orfanoudaki E, Pantos K. Hysteroscopy in Women with Implantation Failures after In Vitro Fertilization: Findings and Effect on Subsequent Pregnancy Rates. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2009; 16:181:187. Doi:10.1016/j.jmig.2008.12.016.

- Marcus S, Al-Shawaf T, Brinsden P. The obstetric outcome of in vitro fertilization and embryo transfer in women with congenital uterine malformation. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 85-89. Doi: 10.1016/s0002-9378(96)70255-7.

- Margalioth E.J, Ben-Chetrit A, Gal M, Eldar-Geva T. Investigation and treatment of repeated implantation failure following IVF-ET. *Human Reproduction* 2006; Vol.21, No.12 pp. 3036-3043. Doi: 10.1093/humrep/del305.
- Massé J, Watrin T, Laurent A, Deschamps S, Guerrier D, Pellerin I. The developing female genital tract: from genetics to epigenetics. *Int. J. Dev. Biol.* 2009; 53: 411-424. Doi: 10.1387/ijdb.082680jm.
- Moini A, Kiani K, Ghaffari F, Hosseini F. Hysteroscopic Findings in Patients with A History of Two Implantation Failures Following In Vitro Fertilization. *International Journal of Fertility and Sterility* 2012; 6:27-30.
- Mollo A, De Franciscis P, Colacurci N, Cobellis L, Perino A, Venezia R. Hysteroscopic resection of the septum improves the pregnancy rate of women with unexplained infertility: a prospective controlled trial. *Fertility and Sterility* 2009; 91:2628-2631. Doi:10.1016/j.fertnstert.2008.04.011.
- Momtaz M, Ebrashy A, Marzouk A. Three-dimensional ultrasonography in the evaluation of the uterine cavity. *MEFS Journal* 2007; 12:41–46.
- Nagel TC, Malo JW. Hysteroscopic metroplasty in the diethylstilbestrol-exposed uterus and similar nonfusion anomalies: effects on subsequent reproductive performance; a preliminary report. *Fertil Steril* 1993; 59(3): 502-6. Doi: 10.1016/s0015-0282(16)55789-6.
- Nastri CO, Lensen SF, Gibreel A, Raine-Fenning N, Ferriani RA, Bhattacharya S. Endometrial injury in women undergoing assisted reproductive techniques (Review). *The Cochrane Library* 2015, Issue 3. Doi: 10.1002/14651858.CD009517.pub3.
- Nouri K, Ott J, Huber JC, Fischer EM, Stögbauer L, Tempfer

CB. Reproductive outcome after hysteroscopic septoplasty in patients with septate uterus - a retrospective cohort study and systematic review of the literature. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2010; 8:52. Doi: 10.1186/1477-7827-8-52

- Oliveira FG, Abdelmassih VG, Diamond MP, Dozortsev D, Nagy ZP, Abdelmassih R. Uterine cavity findings and hysteroscopic interventions in patients undergoing in vitro fertilization–embryo transfer who repeatedly cannot conceive. *Fertility and Sterility* 2003; 80: 1371-1375. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.05.003

- Oppelt P, Renner SP, Brucker S, Strissel PL, Strick R, Oppelt PG. The VCUAM (Vagina Cervix Uterus Adnex Associated Malformation) Classification: a new classification for genital malformations. *Fertil Steril* 2005; 84(5):1493-1497. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.05.036.

- Pabuçcu R, Gomel V. Reproductive outcome after hysteroscopic metroplasty in women with septate uterus and otherwise unexplained infertility. *Fertility and Sterility*, 2004; 81: 1675-1678. Doi:10.1016/j.fertnstert.2003. 10.035.

- Panagiotopoulou N, Karavolos S, Choudhary M. Endometrial injury prior to assisted reproductive techniques for recurrent implantation failure: a systematic literature review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2015; 193: 27–33. Doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.06.026.

- Paradisi R, Barzanti R, Fabbi R. The techniques and outcomes of hysteroscopic metroplasty. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014; 26: 295-301. Doi: 10.1097/GCO.0000000000000077.

- Penzias AS. Recurrent IVF failure: other factors. *Fertility and Sterility* 2012; 97:1033-8. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.03.017.

- Ples L, Alexandrescu C, Ionescu CA, Arvatescu CA, Vladareanu S, Moga MA. Three-dimensional scan of the uterine cavity

of the infertile women before assisted reproductive technology use. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(41):e 12764. Doi: 10.1097/MD.00000000000012764.

- Polanski L, Baumgarten M, Quenby S, Brosens J, Campbell B, Raine-Fenning N. What exactly do we mean by 'recurrent implantation failure'? A systematic review and opinion. *Reproductive BioMedicine Online*, 2014; 28: 409– 423. Doi: 10.1016/j.rbmo.2013.12.006.

- Potdar N, Gelbaya T, Nardo LG. Endometrial injury to overcome recurrent embryo implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online*, 2012. 25, 561-571. Doi: 10.1016/j.rbmo.2012.08.005.

- Prior M, Richardson A, Asif S, Polanski L, Parris-Larkin M, Chandler J, Fogg L, Jassal P, Thornton JG, Raine-Fenning NJ. Outcome of assisted reproduction in women with congenital uterine anomalies: a prospective observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Jan; 51(1):110-117.

- Pundir J, El-Toukhy T. Uterine cavity assessment prior to IVF. *Women's Health* 2010; 6(6), 841-848. Doi: 10.2217/whe.10.61.

- Rackow BW, Arici A. Reproductive performance of women with Müllerian anomalies. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007; 19:229–237. Doi: 10.1097/GCO.0b013e32814b0649.

- Raga F, Bauset C, Remohi J, Bonilla-Musoles F, Simón C, Pellicer A. Reproductive impact of congenital Müllerian anomalies. *Human Reproduction* 1997; 12: 2277-2281. Doi: 10.1093/humrep/12.10.2277.

- Raga F, Bonilla-Musoles F, Blanes J, Osborne NG. Congenital Müllerian anomalies: diagnostic accuracy of three-dimensional ultrasound. *Fertil Steril.* 1996; 65(3):523-8. Doi: 10.1016/S0015-0282(16)58147-3.

- Raju GR, Kumari GS, Krishna K et al. Assessment of uterine cavity by hysteroscopy in assisted reproduction programme and its influence on pregnancy outcome. *Arch Gynecol Obstet*, 2006; 274(3):160-4. Doi: 10.1007/s00404-006-0174-7.

- Revel A. Defective endometrial receptivity. *Fertility and Sterility*, May 2012; Vol. 97, No. 5. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.03.039.

- Ribeiro SC, Tormena RA, Peterson TV et al. Müllerian duct anomalies: review of current management. *Sao Paulo Med J*. 2009; 127(2):92-6. Doi: 10.1590/s1516-31802009000200007.

- Rikken JFW, Kowalik CR, Emanuel MH, Mol BWJ, Van der Veen F, van Wely M, Goddijn M. Septum resection for women of reproductive age with a septate uterus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 1. Art. No.: CD008576. Doi: 10.1002/14651858.CD008576.pub4.

- Rikken JFK, Verhorstert KWJ, Emanuel MH, Bongers MY, Spinder Y, Kuchenbecker W et al. Septum resection in women with a septate uterus: a cohort study. *Human Reproduction*, 2020; 1–11. Doi:10.1093/humrep/dez284.

- Rojas M, Prieto R. Embriología del sistema genital femenino. *Int. J. Med. Surg. Sci.* 2014; 1(2):153-166.

- Roma A, Úbeda E, Úbeda A, Monzón M et al. Diagnostic value of hysterosalpingography in the detection of uterine abnormalities: a comparison with hysteroscopy. *AJR* 2004; 183: 1405-1409. Doi: 10.2214/ajr.183.5.1831405.

- Salim R, Jurkovic D. Assessing congenital uterine anomalies: the role of three-dimensional ultrasonography. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18 (1):29-36. Doi: 10.1016/j.bpobgyn.2003.09.001.

- Salim R, Woelfer B, Backos M, et al. Reproducibility of three-di-

mensional ultrasound diagnosis of congenital uterine anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:578–82. Doi: 10.1002/uog.127.

- Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Human Reproduction Update* 2008; Vol.14, No.5 pp. 415-429. Doi: 10.1093/humupd/dmn018.

- Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. The pattern of pregnancy loss in women with congenital uterine anomalies and recurrent miscarriage. *Reproductive BioMedicine Online* 2010; 20, 416-422. Doi: 10.1016/j.rbmo.2009.11.021.

- Saygili-Yilmaz E, Erman-Akar M, Yilmaz Z. A retrospective study on the reproductive outcome of the septate uterus corrected by hysteroscopic metroplasty. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 2002; 78: 59–60. Doi: 10.1016/s0020-7292(02)00096-6.

- Schiano A, Jourdain O, Papaxanthos A, Hocke C, Horovitz J, Dallay D. The value of hysteroscopy after repeated implantation failures with in vitro fertilization. *Contracept Fertil Sex* 1999; 27(2): 129-32.

- Schwärzler P, Concin H, Bösch H, Berlinger A, Wohlgenannt, Collins WP and Bourne TH. An evaluation of sonohysterography and diagnostic hysteroscopy for the assessment of intrauterine pathology. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1998; 11: 337:342. Doi: 10.1046/j.1469-0705.1998.11050337.x.

- Serensen SS. Estimated prevalence of müllerian anomalies. *Acta Obst Gynecol Scand.*, 1988; 67(5):441-5. Doi: 10.3109/00016348809004257.

- Shamma FN, Lee G, Gutmann JN, Lavy G. The role of office hysteroscopy in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1992; 58(6): 1237-9.

- Sharif KW, Ghunaim S. Management of 273 cases of recurrent implantation failure: results of a combined evidence-based protocol. *Reproductive BioMedicine Online* 2010; 21, 373- 380. Doi: 10.1016/j.rbmo.2010.03.028.

- 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. Doi: 10.1016/j.mefs.2011.04.005.

- Shufaro Y, Schenker JG. Implantation Failure, Etiology, Diagnosis and Treatment. *International Journal of Infertility and Fetal Medicine* 2011; 2: 1-7. Doi: 10.5005/jp-journals-10016-1009.

- Shushan A, Rojansky N. Should hysteroscopy be a part of the basic infertility workup? *Human Reproduction* 1999; vol.14 No.8 pp.1923-1924. Doi: doi.org/10.1093/humrep/14.8.1923.

- Simon A, Laufer N. Repeated implantation failure: clinical approach. *Fertility and Sterility* 2012; 97: 1039-1043. Doi:10.1016/j.fertnstert.2012.03.010.

- Simon A, Laufer N. Assessment and treatment of repeated implantation failure (RIF). *J Assist Reprod Genet* 2012; 29:1227–1239. Doi 10.1007/s10815-012-9861-4.

- Simon C, Martin JC, Pellicer A. Paracrine regulators of implantation. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000; 4:815–826. Doi: 10.1053/beog.2000.0121.

- Smit JG, Kasius J, Eijkemans M, Koks C, Golde R et al. InSIGHT study: costs and effects of routine hysteroscopy prior to a first IVF treatment cycle. A randomised controlled trial *BMC Women's Health* 2012; 12:22. Doi: 10.1186/1472-6874-12-22.

- Smit JG, Overdijkink S, Mol BW, Kasius JC, Torrance HL, Eijkemans M. The impact of diagnostic criteria on the reproducibility

of the hysteroscopic diagnosis of the septate uterus: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2015; 30(6): 1323-1330. Doi: 10.1093/humrep/dev082.

- Smit JG, Torrance HL, Eijkemans M, Broekmans F. Reply: Reliability of hysteroscopy-based diagnosis of septate, arcuate and normal uterus: estimate or guesstimate? *Hum Reprod* 2016; 31(6): 1377-1378. Doi: 10.1093/humrep/dew087.

- Spanish Infertility SWOT Group (SISG), Checa MA, Bellver J, Bosch E, Espinós JJ, Fabregues F, Fontes J, García-Velasco J, Requena A. Hysteroscopic septum resection and reproductive medicine: A SWOT analysis. *Reprod Biomed Online*. 2018; 37(6):709-715. doi:10.1016/j.rbmo.2018.09.013

- Sukur YE, Yakistiran B, Ozmen B, Sonmezer M, Berker B, Atabekoglu C. Hysteroscopic Corrections for Complete Septate and T-Shaped Uteri Have Similar Surgical and Reproductive Outcome. *Reprod Sci* 2018. Doi: org/10.1177/1933719118756774.

- Tan BK, Vandekerckhove P, Kennedy R, Keay SD. Investigation and current management of recurrent IVF treatment failure in the UK. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2005; 112: 773–780. Doi: 10.1111/j.1471-0528.2005.00523.x.

- Taylor E, Gomel V. The uterus and fertility. *Fertility and Sterility*, 2008. 89: 1-16. Doi:10.1016/j.fertnstert.2007.09.069.

- Taylor H. Endocrine disruptors affect developmental programming of Hox gene expression. *Fertil. Steril.* 2008; 89(2 Suppl): 57-8. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.12.030.

- Tehraninejad ES, Ghaffari F, Jahangiri N, Oroomiechiha M, Akhoond MR, Azimineko E. Reproductive Outcome following Hysteroscopic Monopolar Metroplasty: An Analysis of 203 Cases. *International Journal of Fertility and Sterility* 2013; 7: 175-180.

- The American Fertility Society classification of adnexal adhesions, distal tubal oclusion, tubal oclusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, Müllerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertility and Sterility* 1988; 49: 944-955. Doi: 10.1016/s0015-0282(16)59942-7.
- The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: committee opinion. *Fertility and Sterility*, 2012. 98: 302-307. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.03.019.
- The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Optimal evaluation of the infertile female. *Fertility and Sterility*, 2006. 86: 264-267. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.08.041.
- Timeva T, Shterev A, Kyurkchiev S. Recurrent Implantation Failure: The Role of the Endometrium. *J Reprod Infertil* 2014; 15(4):173-183.
- Tomazevic T, Ban-Frangez H, Virant-Klun I, Verdenik I, Pozlep B, Vrtacnik-Bokal E. Septate, subseptate and arcuate uterus decrease pregnancy and live birth rates in IVF/ICSI. *Reproductive BioMedicine Online* 2010. 21: 700– 705. Doi: 10.1016/j.rbmo.2010.06.028.
- Troiano RN, MacCarthy SM, Müllerian duct anomalies: imaging and clinical issues. *Radiology* 2004; 233:19-34. Doi: 10.1148/radiol.2331020777.
- Tudorache S, Florea M, Dragusin R, et al. 3D ultrasound assessment of the uterus: why an accuracy study for Müllerian congenital anomalies is not feasible, while screening already is, and should be done. *J Clin Diagn Res* 2017; 5:1–2. Doi: 10.4172/2376-0311.1000134.
- Urman B, Yakin K, Balaban B. Recurrent implantation failure in assisted reproduction: how to counsel and manage. B. Treat-

ment options that have not been proven to benefit the couple. *Reproductive BioMedicine Online* 2005; Vol 11. No 3. 382-391. Doi: 10.1016/s1472-6483(10)60847-4.

- Valle RF, Ekpo GE. Hysteroscopic Metroplasty for the Septate Uterus: Review and Meta-Analysis. *The Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2013; 20: 22-42. Doi: 10.1016/j.jmig.2012.09.010.

- Valle RF, Sciarra JJ. Intrauterine adhesions: hysteroscopic diagnosis, classification, treatment, and reproductive outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1988; 158(6 Pt 1):1459-70. Doi: 10.1016/0002-9378(88)90382-1.

- Venetis CA, Papadopoulos SP, Campo R, Gordts S, Tarlatzis BC, Grimbizis GF. Clinical implications of congenital uterine anomalies: a meta-analysis of comparative studies. *Reprod Biomed Online* 2014; 29(6):665-83. Doi: 10.1016/j.rbmo.2014.09.006. Epub 2014 Sep 21.

- Woelfer B, Salim R, Banerjee S, Elson J, Regan L, Jurkovic D. Reproductive Outcomes in Women With Congenital Uterine Anomalies Detected by Three-Dimensional Ultrasound Screening. *Obstetrics & Gynecology*, 2001; 98: 1099-1103. Doi: 10.1016/s0029-7844(01)01599-x.

- Worldwide AAMIG. AAGL practice report: practice guidelines for the management of hysteroscopic distending media:(replaces hysteroscopic fluid monitoring guidelines. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2000; 7: 167–168.). *J Minim Invasive Gynecol.* 2013; 20 (2):137-48. Doi: 10.1016/j.jmig.2012.12.002.

- Wu M, Hsu C, Huang K. Detection of congenital müllerian duct anomalies using three-dimensional ultrasound. *J Clin Ultrasound* 1997; 25: 487–492. Doi: 10.1002/ (sici) 1097-0096(199711/12)25:9<487: aid-jcu4>3.0.co; 2-j.

- Yang JH, Chen MJ, Chen CD et al. Optimal waiting period for subsequent fertility treatment after various hysteroscopic surgeries. *Fertility and Sterility*, June 2013; Vol. 99, No. 7. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.01.137.
- Zlopasa G, Skrablin S, Kalafatić D, Banovic V, Lesin J. Uterine anomalies and pregnancy outcome following resectoscope metroplasty. *Int J Gynecol Obstet*. 2007; 98(2):129-33. Doi: 10.1016/j.ijgo.2007.04.022.

ANEXO

1. INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA



CERTIFICADO DEL CEIC IVI VALENCIA SOBRE EL ESTUDIO RETROSPECTIVO "ESTUDIO DE LA TASA DE IMPLANTACIÓN, TRAS TRATAMIENTO QUIRÚRGICO HISTEROSCÓPICO DE LAS ALTERACIONES MORFOLÓGICAS DE LA CAVIDAD ENDOMETRIAL, EN MUJERES CON FALLO DE IMPLANTACIÓN" 1505-VLC-041-MS

Miguel Moreno Albiñana, Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica de IVI Valencia,

CERTIFICA

I.- Que este Comité ha evaluado la propuesta del Promotor del Estudio Retrospectivo denominado:

- Título: *Estudio de la tasa de implantación, tras tratamiento quirúrgico histeroscópico de las alteraciones morfológicas de la cavidad endometrial, en mujeres con fallo de implantación*.
- Código del Protocolo del Promotor / Promotor: 1505-VLC-041-MS / IVI Valencia
- Investigador Principal: Dra. M^ª de la Concepción Sanz Martí
- Fecha del Protocolo: julio 2015

II.- Que tomando en consideración:

- La pertinencia del Estudio, idoneidad de investigadores y colaboradores, idoneidad de instalaciones, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre Técnicas de Reproducción Asistida.
- Los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, ausencia de riesgos y molestias para los sujetos, así como los beneficios esperados.

En su virtud, este Comité emite **DICTAMEN FAVORABLE** para la realización de dicho Estudio.

**MIGUEL
MORENO
ALBIÑANA**

Digitally signed by MIGUEL
MORENO|ALBIÑANA
DN: cn=MIGUEL|MORENO|
ALBIÑANA,
serialNumber=52633703C,
givenName=MIGUEL,
sn=MORENO ALBIÑANA,
ou=Ciudadanos, o=ACCV, c=ES
Date: 2020.04.14 19:00:51
+02'00'

Lo que firmo en Valencia, a 28 de julio de 2015

FDO.: MIGUEL MORENO ALBIÑANA
SECRETARIO CEIC IVI VALENCIA



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

