

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMÉDICAS

SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
CHIHUAHUA

**“PREVALENCIA DE ENDOMETRITIS CRÓNICA MEDIANTE LA
EXPRESIÓN DE CD138 Y MUM1 POR INMUNOHISTOQUÍMICA”**

POR:

VANESSA MONSERRATH GARCÍA CARRILLO

TESIS. PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALIDAD EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

CHIHUAHUA, CHIH., MÉXICO

17 FEBRERO DE 2025



Universidad Autónoma de Chihuahua
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas
Secretaría de Investigación y Posgrado.



La tesis **"PREVALENCIA DE ENDOMETRITIS CRÓNICA MEDIANTE LA EXPRESIÓN DE CD138 Y MUM1 POR INMUNOHISTOQUIMICA"** que presenta Vanessa Monserrath García Carrillo, como requisito parcial para obtener el grado de: Especialidad en Biología de la Reproducción Humana ha sido revisada y aprobada por la Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas

DR. SAID ALEJANDRO DE LA CRUZ REY
Secretario de Investigación y Posgrado
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas
Universidad Autónoma de Chihuahua



DR. EDMUNDO BERÚMEN NAFARRATE
Jefe de enseñanza
Hospital Star Médica



DR. JAIME ARTURO ESCÁRCEGA PRECIADO
Profesor Titular de la Especialidad
Biología de la Reproducción Humana
Gestare, Hospital Star Médica



DR. JAIME ARTURO ESCÁRCEGA PRECIADO
Director de Tesis
Gestare, Hospital Star Médica

DR. JAIME ARTURO ESCÁRCEGA PRECIADO
Asesor
Gestare, Hospital Star Médica

Se certifica, bajo protesta de decir verdad, que las firmas consignadas al pie del presente documento son de carácter original y auténtico, correspondiendo de manera inequívoca a los responsables de las labores de dirección, seguimiento, asesoría y evaluación, en estricta conformidad con lo dispuesto en la normativa vigente de esta institución universitaria

TITULO: PREVALENCIA DE ENDOMETRITIS CRÓNICA MEDIANTE LA EXPRESIÓN DE CD138 Y MUM1 POR INMUNOHISTOQUIMICA.

RESUMEN

ANTECEDENTES: La endometritis crónica (EC) tiene una prevalencia variable (0.8-72%) debido a diferentes criterios diagnósticos. Puede afectar la receptividad endometrial y causar infertilidad al generar un microambiente desfavorable para la implantación.

OBJETIVO: Determinar la prevalencia de EC mediante la expresión de CD138 y MUM1 por inmunohistoquímica (IHQ).

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio transversal, retrospectivo, observacional y descriptivo no experimental (julio 2023 - enero 2025) realizado en Gestare Star Médica, Chihuahua. Se incluyeron pacientes con infertilidad y biopsia endometrial con IHQ para CD138 y MUM1. Se analizó la presencia de EC y los resultados reproductivos. Los datos se procesaron en SPSS v26.

RESULTADOS: Se evaluaron 126 biopsias de 88 pacientes. La EC se detectó en el 29.4% de las muestras, mientras que el 15.9% de los cultivos vaginales fueron positivos, destacando *Escherichia coli* y *Cándida albicans*. No hubo asociación significativa entre cultivo, IHQ y falla recurrente de implantación. La tasa de embarazo fue del 57.95% y la de recién nacidos vivos del 31.81%.

DISCUSIÓN: La biopsia endometrial con IHQ es una opción accesible y efectiva para diagnosticar EC y permitir un tratamiento oportuno.

CONCLUSIÓN: Se recomienda realizar cultivo vaginal con antibiograma y biopsia endometrial con IHQ (CD138 y MUM1) de forma rutinaria en la evaluación de la infertilidad.

Palabras clave: Infertilidad, Falla de implantación, CD138, MUM1, Endometritis crónica.

TITLE: PREVALENCE OF CHRONIC ENDOMETRITIS THROUGH THE EXPRESSION OF CD138 AND MUM1 BY IMMUNOHISTOCHEMISTRY.

ABSTRACT

BACKGROUND

Chronic endometritis (CE) has a variable prevalence (0.8-72%) due to different diagnostic criteria. It can affect endometrial receptivity and cause infertility by creating an unfavorable microenvironment for implantation.

OBJECTIVE: To determine the prevalence of CE through the expression of CD138 and MUM1 using immunohistochemistry (IHC).

MATERIAL AND METHODS: A cross-sectional, retrospective, observational, and descriptive study (Julio 2023 - January 2025) conducted at Gestare Star Médica, Chihuahua. Patients with infertility and endometrial biopsy with IHC for CD138 and MUM1 were included. The presence of CE and reproductive outcomes were analyzed. Data were processed using SPSS v26.

RESULTS: A total of 126 endometrial biopsies from 88 patients were evaluated. CE was detected in 29.4% of the samples, while 15.9% of vaginal cultures were positive, with *Escherichia coli* and *Candida albicans* being the most frequent. No significant association was found between culture results, IHC, and recurrent implantation failure. The pregnancy rate was 57.95%, and the live birth rate was 31.81%.

DISCUSSION: Endometrial biopsy with IHC is an accessible and effective option for diagnosing CE and enabling timely treatment.

CONCLUSION: Routine vaginal culture with antibiogram and endometrial biopsy with IHC (CD138 and MUM1) is recommended in the evaluation of infertility.

Keywords: Infertility, Implantation failure, CD138, MUM1, Chronic endometritis.

6 FEBRERO DEL 2025
CHIHUAHUA, CHIHUAHUA
ASUNTO: CARTA DE LIBERACIÓN DE TESIS

DR. SAID ALEJANDRO DE LA CRUZ REY
*Secretario de Investigación y Posgrado
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas
Universidad Autónoma de Chihuahua*

PRESENTE. -

Por medio de la presente me complace informar que hemos aceptado la Tesis para titulación de la ***Dra. Vanessa Monserrath García Carrillo*** residente de segundo año de la especialidad de Biología de la Reproducción Humana titulado ***"PREVALENCIA DE ENDOMETRITIS CRÓNICA MEDIANTE LA EXPRESIÓN DE CD138 Y MUM1 POR INMUNOHISTOQUIMICA"***. Culminando su ciclo académico el 28 de Febrero del 2025 sin adeudos en esta institución Centro de Fertilidad de Chihuahua Gestare Star Médica.

Sin más por el momento se expide la presente para los fines que a la interesada convengan.


ATENTAMENTE

DR. JAIME ARTURO ESCÁRCEGA PRECIADO
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA



INDICE

MARCO TEÓRICO	1
MARCO CONCEPTUAL	17
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
JUSTIFICACIÓN	23
HIPÓTESIS	25
OBJETIVOS	25
MATERIALES Y MÉTODOS	25
TIPO DE ESTUDIO:	25
DISEÑO DE ESTUDIO	25
POBLACIÓN DE ESTUDIO:	26
CRITERIOS DE SELECCIÓN	27
TAMAÑO DE MUESTRA	28
SELECCIÓN DE LA MUESTRA	29
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES DE ESTUDIO	29
VARIABLE DEPENDIENTE	29
VARIABLE INDEPENDIENTE	30
TERCERAS VARIABLES	30
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	37
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD RECURSOS HUMANOS	38
CONSIDERACIONES ÉTICAS	39
METODOLOGÍA OPERACIONAL	41
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	42
RESULTADOS	43
DISCUSIÓN	50
CONCLUSIONES	52
PROPUESTAS DE MEJORA	54
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	57
ANEXOS	62



MARCO TEÓRICO

Alrededor del 10% y el 12% de las parejas en etapa reproductiva enfrentan dificultades de fertilidad y enfrentan dificultades para conseguir un embarazo. Se ha reconocido la fertilización in vitro-transferencia de embriones (FIV-ET) como un método efectivo para tratar la infertilidad. Pese a los progresos notables en el cultivo de blastocistos y la relevancia de la preimplantación para diagnóstico/detección genética (PGD/PGS) y tecnologías, los índices de fracaso en la implantación embrionaria continúan siendo un obstáculo significativo en los procedimientos de FIV. Se considera que el deterioro de la receptividad endometrial es uno de los factores clave que inciden en la falla de implantación. La Endometritis crónica (EC), un trastorno que inflama el endometrio, a menudo se relaciona con infertilidad y fallo de implantación recurrente, dado que puede alterar la receptividad del útero y disminuir las tasas de éxito del tratamiento de FIV-ET. La prevalencia en mujeres infértiles fluctúa significativamente entre distintos estudios, desde el 2,8% hasta el 56,8%, el aborto de repetición (RM) del 9,3% al 67,6% y las fallas en la implantación de repetición del 7,7% al 67.5%. Este amplio rango podría ser resultado de diversos factores, incluyendo las variaciones en los métodos de diagnóstico para detectar. ⁽¹⁾

La infertilidad es una patología frecuente cuya incidencia ha experimentado un incremento constante. Los elementos más significativos para anticipar el pronóstico del embrión en términos de tasas de implantación y gestación abarcan la calidad embrionaria y la receptividad del endometrio. Las afecciones inflamatorias que inciden en la cavidad endometrial pueden afectar la implantación del óvulo fertilizado, provocando infertilidad o un aborto espontáneo. En términos fisiológicos, el endometrio alberga una amplia diversidad de células estromales capaces de responder al sistema inmunológico. Durante el ciclo menstrual, las células, que incluyen las asesinas naturales (NK), macrófagos, células T y neutrófilos, experimentan variaciones en su composición y densidad. Aunque los leucocitos constituyen menos del 10% de las células del estroma en las etapas proliferativas y secretoras tempranas, su cantidad se incrementa significativamente desde la etapa secretora media, incrementándose más en la etapa



secretora tardía y durante el embarazo precoz. Estas subpoblaciones, las modificaciones dependientes del ciclo, desempeñan un rol esencial en la implantación. Investigaciones anteriores han propuesto que las concentraciones de leucocitos maternos en el endometrio de ciertas mujeres con abortos espontáneos difieren considerablemente de las que logran el embarazo a término o están relacionadas con la fertilidad de origen idiopático. (2)

Pese al incremento en el uso de las técnicas de FIV, las tasas de éxito son constantes y cerca del 10% de las mujeres que se someten a una fertilización in vitro tienen antecedente de falla recurrente de la implantación (Margalioth et al., 2006) (Busnelli et al., 2020). No hay consenso sobre el significado preciso de falla recurrente en la implantación y las múltiples definiciones se basa generalmente en el número de fracasos de ciclos de fertilización in vitro, número de embriones transferidos o una combinación de ambos. Los ciclos previos de FIV sin éxito puede oscilar entre de 2-6 (Tan et al., 2005), siendo 3 ciclos de FIV en fresco el más criterio comúnmente citado de acuerdo a (Polanski et al., 2014). Los embriones transferidos pueden oscilar de 3 a 10 o incluso más. La calidad y el estado embrionario durante la transferencia no siempre se toman a consideración. El Consorcio de diagnóstico genético preimplantacional (DGP) de la Unión Europea La Sociedad de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) define Falla recurrente en la implantación (RIF) “>3 transferencias de embriones (TE) fallidas con embriones de alta calidad, o fracaso como transferencia de ≥ 10 embriones en transferencias múltiples” (Thornhill et al., 2005) (Coughlan et al., 2014) (Padvi et al., 2017). El origen del RIF es mal entendido ya que están involucrados: mujer, pareja masculina y embrión. Los factores maternos incluyen edad, estado nutricional, tabaquismo, trastornos anatómicos y factores masculinos (Coughlan et al., 2014). Respecto al embrión, se sabe que los trastornos genéticos y morfológicos contribuyen a una falla en la implantación (Craciunas et al., 2019). (9)

Varios métodos de diagnóstico basados en evidencia científica están apoyando las visiones de los médicos acerca de las potenciales causas de RIF, como alteraciones en la cavidad uterina (ultrasonido, histeroscopia, biopsia endometrial), alteraciones del desarrollo embrionario (retraso temporal, exámenes genéticos previos a la implantación

para aneuploidía (PGT-A)) o factor masculino (evaluación de esperma) (Bashiri et al., 2018). Las investigaciones que analizan posibles tratamientos para la RIF se enfocan primordialmente en elementos maternos (alimentación, ejercicio, scratching endometrial), además del desarrollo embrionario y si se realiza diagnóstico genético. No obstante, es necesario fijar tiempos precisos para comenzar las alternativas de tratamiento (previo, durante o posterior al FIV). ⁽⁹⁾

La tasa de embarazo posterior a un ciclo de FIV y transferencia embrionaria es aproximadamente del 60% (Margalioth et al., 2006). Incluso en unidades reconocidas, algunas parejas fracasan repetidamente. Esto puede ser por motivos distintos, como estimulación ovárica sin adecuada respuesta, condiciones propias del laboratorio subóptimas y fallas en la técnica de transferencia embrionaria. El fracaso de implantación repetida (RIF) se define como “la imposibilidad de concebir después de 2 o 3 ciclos de transferencia de embriones, o transferencia acumulativa de > 10 embriones de buena calidad” de acuerdo (El-Toukhy, 2006). El fracaso de la implantación se asocia a factores de la madre o factor embrionario. Los factores maternos se destacan las anomalías de la anatomía uterina, alteraciones de la coagulación, endometrio no receptivo y alteraciones inmunológicas (Salim et al., 2002). Los estudios de infertilidad convencionales por ultrasonido e histerosalpingografía pueden pasar por alto lesiones sutiles que afectan las posibilidades de embarazo por FIV debido a anomalías uterinas. Realizar una histeroscopia en el ciclo previo a la estimulación ovárica podría ser útil en la Falla Recurrente de la implantación, ya que la prevalencia de anomalías intrauterinas insospechadas oscila del 11 - 45 %. (Fatemi et al., 2010; Fatemi, 2013). La endometritis crónica (CE) es una anomalía que no se puede detectar con ecografía y HSG, patología sutil, asintomática o con alteraciones leves. Incluso la histología puede no diagnosticar debido a la presencia normal de leucocitos en el endometrio, especialmente antes de la menstruación. La identificación histológica de células plasmáticas en el estroma endometrial se considera el estándar de oro para el diagnóstico. La histeroscopia de líquidos diagnostica de manera confiable la CE basándose en signos específicos como micropólipos, edema estromal e hiperemia focal o difusa. Esto fue demostrado en artículos anteriores (Cicinelli et al., 2005, 2008). ⁽²⁸⁾



La prevalencia de la endometritis crónica varía ampliamente en diferentes estudios, con cifras que van desde 0,8 % hasta 72%. Los diferentes criterios aplicados para el diagnóstico contribuyen a la amplia variación. Se reportó una tasa de detección de EC del 72 % en mujeres con sospecha de enfermedad inflamatoria pélvica en un estudio sobre ETS. La prevalencia de EC en mujeres sometidas a biopsia endometrial es del 8 %, según un metaanálisis. La prevalencia de la EC en mujeres infértiles puede llegar hasta un 57%, según algunas publicaciones, estimándose entre un 2,8-40%. La prevalencia de fallo de implantación de repetición en pacientes varía entre el 13 % y el 67 %. Cicinelli encontró una prevalencia del 66 % en un estudio sobre EC en pacientes con FIR y tasa de éxito en FIV tras terapia antibiótica. Por otro lado, Bouet et al hallaron una prevalencia del 14 %. La relación entre la EC y abortos de repetición es conocida. La prevalencia en estas pacientes se sitúa entre el 9 y el 68 %. La endometritis crónica debe ser considerada al iniciar un estudio de fertilidad, especialmente en casos de abortos recurrentes o fallo de implantación. (29)

La endometritis crónica puede afectar la receptividad endometrial y contribuir a la infertilidad, ya que se asocia con una distribución anormal de los subconjuntos de linfocitos, lo que genera un microambiente endometrial alterado (Matteo et al., 2009). Investigaciones previas han evidenciado que esta condición es frecuente en mujeres con abortos recurrentes y que aquellas que recibieron tratamiento antibiótico adecuado lograron una tasa significativamente mayor de embarazos exitosos en comparación con las que no recibieron tratamiento o continuaron con la enfermedad (Cicinelli et al., 2014). Además, se ha identificado endometritis crónica en el 30,3% de las pacientes con fallos repetidos de implantación en tratamientos de fertilización in vitro (FIV), observándose que las mujeres con esta condición presentaban tasas de implantación más bajas (11,5%) tras un ciclo de FIV (Quaas y Dokras, 2008). Sin embargo, otros estudios sugieren que su impacto clínico podría ser limitado, ya que se ha diagnosticado en solo el 2% de las pacientes infértiles asintomáticas con ecografía transvaginal normal (Kasius et al., 2011), además informó que la endometritis crónica no tuvo un efecto negativo en los resultados reproductivos en ciclos de FIV/ICSI y que, debido a su baja prevalencia y relevancia clínica incierta, se requieren más estudios para comprender su verdadero impacto. Considerando el debate en torno al papel de la endometritis crónica en la



reproducción asistida y la experiencia de nuestro grupo en histeroscopia e histología, este estudio tuvo como objetivo analizar su influencia en los fallos repetidos de implantación en FIV. Para ello, se llevó a cabo un análisis retrospectivo de su prevalencia mediante histeroscopia, estudios histológicos y cultivos de endometrio en mujeres con fallos repetidos de implantación sin una causa aparente. Asimismo, se compararon las tasas de nacidos vivos en el primer intento de FIV dentro de los seis meses posteriores al tratamiento antibiótico, diferenciando entre aquellas pacientes en quienes la infección se resolvió exitosamente y aquellas en quienes persistió tras el tratamiento. (28)

FISIOPATOLOGÍA

La Endometritis Crónica (EC) es una condición inflamatoria que altera la función y distribución de las células endometriales. Se ha identificado un aumento en citoquinas inflamatorias como la Interleukina-6 (IL-6) y el Factor de Necrosis Tumoral α (TNF- α), lo que afecta procesos celulares clave como la proliferación, migración y apoptosis. Además, los linfocitos B se desplazan desde la capa basal hacia la luz glandular, promoviendo la expresión de moléculas de adhesión y citocinas como CXCL1 y CXCL13, un fenómeno posiblemente desencadenado por infecciones bacterianas. En cuanto al sistema inmune, se ha observado que los linfocitos T CD8+ representan la mayor parte de esta población en el endometrio, aunque su papel en la EC aún no se comprende completamente. También se ha registrado un desequilibrio en las células Natural Killer (NK), Matteo et al. Encontró una reducción de la subpoblación CD56bright CD16(-) y un aumento de células CD3(+), lo que podría influir en la receptividad del endometrio para la implantación embrionaria. A nivel reproductivo, la EC puede alterar la regulación hormonal del endometrio. Se han identificado cambios en la expresión de proteínas relacionadas con la proliferación celular y la apoptosis, como BCL2, BAX y Ki-67. Además, la inflamación interfiere con la acción de la progesterona y su receptor, lo que afecta la decidualización del endometrio y reduce las probabilidades de implantación y embarazo. (15)

Al igual que en otras enfermedades inflamatorias crónicas, en la EC se producirán cambios en la distribución y en la función de las células endometriales. La elevación de citoquinas pro inflamatorias, tales como la Interleukina-6 o el Factor de Necrosis Tumoral

α , afecta a la proliferación y migración celular, así como a la apoptosis. Estas citoquinas se encuentran elevadas en mujeres afectas de EC. En la EC, los linfocitos B, que residen principalmente en la capa basal, se precipitan hacia la luz glandular, al pasar a través de las células epiteliales glandulares. Este hecho supone la expresión de citoquinas como CXCL1 y CXCL13 y moléculas de adhesión, como E-selectina. Kitaya et al. describió que el microambiente local aberrante, posible-mente causado por una infección bacteriana, propicia la extravasación de células B en la EC. El 66 % de la subpoblación de linfocitos T en el endometrio son células CD8+. No obstante, se desconoce el efecto de la EC sobre las poblaciones de células T. La subpoblación de células NK o Natural Killer predominante en el endometrio es CD56^{bright} CD16 (-). En los últimos años, se especula con la importancia y el papel que juegan las células NK en la reproducción, sobre todo en los casos de fallo de implantación de repetición y en el fenómeno de tolerancia inmunológica al embarazo. Los estudios de Inoue et al. demostraron un aumento de la población de células NK CD56^{bright} CD16 (-) durante la segunda fase del ciclo menstrual y al comienzo de la gestación, jugando la progesterona un papel clave en esta diferenciación. (15)

Matteo et al. hallaron una disminución de células NK CD56^{bright} CD16 (-) con aumento de células CD3 (+) en pacientes afectas de EC, lo que puede traducirse en una alteración en la receptividad endometrial asociada a esta patología. Se ha encontrado en la EC un aumento de la expresión de moléculas reguladoras de la proliferación celular o de la apoptosis, como BCL2, BAX y Ki-67. Esto conlleva una alteración en la proliferación y diferenciación endometrial regulada por estrógenos y progesterona, lo que puede influir en la implantación y éxito reproductivo. Wu et al, en un estudio publicado en 2017, demostraron que la EC altera la decidualización en las células del estroma endometrial mediante la expresión aberrante de receptores de estrógenos y progesterona, debilitando la acción de la progesterona e induciendo una resistencia a la misma. Este hecho supone, de nuevo, una alteración en la receptividad endometrial, implantación y consecución por tanto de la gestación. (15)



DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de Endometritis Crónica (EC) requiere un enfoque integral que combina diferentes métodos clínicos. Aunque procedimientos como la histeroscopia son útiles, la identificación histopatológica de células plasmáticas sigue siendo el criterio principal. Sin embargo, su detección en muestras teñidas con hematoxilina y eosina (H&E) puede ser complicada debido al tamaño reducido de la muestra, la baja cantidad de células plasmáticas y la similitud con células estromales plasmocitoides. En el pasado, se exploraron técnicas como la microscopía electrónica y la tinción con verde de metilo-pironina, pero resultaron poco prácticas o difíciles de interpretar. Actualmente, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ha demostrado ser una alternativa efectiva para detectar patógenos microbianos, con una precisión similar a los cultivos bacterianos endometriales y la histopatología. En cambio, los cultivos bacterianos vaginales y endocervicales han mostrado baja confiabilidad y menor rendimiento en la identificación de la EC. (30)

El uso de inmunoperoxidasa en tinciones se inició con Crum et al., quienes emplearon anti-IgG para detectar células plasmáticas, logrando mayor sensibilidad que el método H&E, aunque con reacciones de fondo. Años después, se introdujo el marcador CD138 en inmunohistoquímica (IHC), convirtiéndose en el estándar para la identificación de células plasmáticas. Sin embargo, presenta limitaciones, como tinción de fondo y dificultad para visualizar detalles nucleares. Para mejorar la especificidad y sensibilidad de la tinción, se ha explorado el uso de MUM1 (proteína del mieloma múltiple 1), una proteína también conocida como IRF4 (regulador del interferón 4), implicada en la activación de linfocitos y diferenciación de células plasmáticas. Además de su papel clave en la respuesta inmune, MUM1 está asociado con diversas neoplasias, incluyendo mieloma múltiple y linfomas. Su patrón de tinción es predominantemente nuclear, lo que lo hace útil para la identificación precisa de células plasmáticas en tejidos endometriales. En este estudio, se comparan los parámetros de rendimiento de MUM1 frente a CD138 y H&E en la detección de células plasmáticas, con el objetivo de evaluar su eficacia como marcador en inmunohistoquímica. (30)



Desde el punto de vista histopatológico, la condición se caracteriza por una infiltración predominante de células plasmáticas en el estroma endometrial, generalmente asociada a infecciones por diversos patógenos, como *Escherichia coli*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma spp.* y algunos virus. Sin embargo, no se ha identificado un agente específico como causa directa del padecimiento. Entre las células inmunitarias presentes en el endometrio, un aumento en la cantidad de células asesinas naturales uterinas (uNK) y células plasmáticas se ha vinculado con aborto recurrente y fallos en la implantación o en la fertilización in vitro (FIV). Las causas de estas complicaciones incluyen anomalías anatómicas uterinas, alteraciones genéticas, problemas de coagulación como la deficiencia de proteína C, la mutación del factor V Leiden y el síndrome antifosfolípido. No obstante, en casi el 50 % de los casos, la causa sigue sin identificarse con claridad, lo que sugiere una posible relación con enfermedades crónicas. La histeroscopia con biopsia de endometrio es el estándar de oro para diagnosticar la EC. La EC puede confirmarse histológicamente mediante la detección de células plasmáticas infiltradas en el endometrio. Hasta la fecha, no hay métodos estandarizados para evaluar el infiltrado de células plasmáticas, aunque se han propuesto niveles de recuento en la literatura. Según algunos autores, la presencia de una o más células plasmáticas en una biopsia endometrial es suficiente para diagnosticar EC. Otros autores argumentan que se necesitan múltiples células plasmáticas para hacer el diagnóstico. Varios estudios aún basan sus hallazgos en la identificación de células plasmáticas con tinción de hematoxilina y eosina (H & E), a pesar de que la inmunohistoquímica para CD138 es más sensible en su identificación. Se destaca la falta de métodos estandarizados y el limitado conocimiento sobre el papel de la endometritis crónica en la infertilidad. (2)

En pacientes con Falla en la implantación recurrente, se adoptaron dos puntos de corte para diagnosticar endometritis crónica:

- 5 o más células plasmáticas CD138+ en el estroma endometrial detectadas en >3 campos de alta potencia.
- 5 o más células plasmáticas CD138+ en el estroma endometrial en al menos 1 de cada 30 campos de alta potencia al azar.



Los pacientes con RIF sin diagnóstico de CE tuvieron una tasa de recién nacidos vivos más alta que los pacientes con Falla en la implantación recurrente con CE en ambos estudios. (3)(4)

(Nomiya et al. 2021). Tomaron en cuenta las cantidades totales de células plasmáticas en 20 campos no superpuestos con alta infiltración en el estroma endometrial con un aumento de 400x. El valor de corte para el diagnóstico de CE fue ≥ 10 células plasmáticas en 20 campos en el endometrio no polipoide obtenido por EAB (epitelio acetoblanco). Se define un aumento en la cantidad de células plasmáticas en un Endometrio proliferativo como ≥ 10 células plasmáticas en 20 campos. (34)

La CE se diagnostica normalmente usando una biopsia endometrial, histopatología e inmunohistoquímica. Las características histopatológicas de la EC son el aumento de la densidad del estroma, la falta de sincronización en la diferenciación del epitelio endometrial, el edema superficial del estroma y la presencia de células plasmáticas CD138(+). Estos son los hallazgos más específicos y sensibles de la CE. Las células plasmáticas son células que se pueden encontrar solas o en grupos en el tejido endometrial. Se ha comprobado que el tratamiento con antibióticos elimina eficazmente las células plasmáticas, pero se requieren estudios para averiguar si la mejora en los daños tejidos de la EC beneficia los resultados reproductivos en mujeres infértiles que están afectadas. Sin embargo, identificar histológicamente las células plasmáticas puede ser difícil y tardar mucho.

El uso de la inmunohistoquímica para CD138 mejoró mucho la sensibilidad, la especificidad, la variabilidad entre observadores y la variabilidad dentro de un mismo observador en el diagnóstico de CE. Sin embargo, hay algunas precauciones al usar inmunohistoquímica. CD138 también puede estar presente en la superficie de las células epiteliales del endometrio y las glándulas. Por lo tanto, esta positividad en las células epiteliales del endometrio puede llevar a un sobre diagnóstico de EC. Además, la inmunohistoquímica de CD138 aún no se ha estandarizado para el tejido endometrial humano. Factores de laboratorio, como la dilución y el tiempo de incubación de los anticuerpos primarios, el grosor de la muestra y los dispositivos usados para la biopsia endometrial, pueden afectar el diagnóstico de EC. Cambios en la estructura de los



compartimentos glandular y estromal relacionados con el ciclo menstrual, como la infiltración de células mononucleares, el aumento de la actividad mitótica y la proliferación celular del estroma, también pueden dificultar la identificación de células plasmáticas. Además, los linfocitos B, que se convierten en células plasmáticas, se encuentran principalmente en la capa basal del endometrio. Por lo tanto, como la capa funcional del endometrio es más delgada en la fase proliferativa, hay más posibilidades de obtener más células plasmáticas CD138+ si se hacen biopsias. La expresión inmunohistoquímica de MUM1 se está convirtiendo en una herramienta diagnóstica adicional para identificar células plasmáticas en CE. MUM1 (factor regulador de interferón 4) es un factor de transcripción que se expresa en las etapas finales de la transformación de células B en plasmocitos. Según estudios recientes, MUM1 tiene una coloración de fondo más baja que CD138 y presenta una mayor coincidencia entre los observadores. El uso conjunto de IHC-CD138 e IHC-MUM1 puede ayudar a solucionar las limitaciones de cada método en el diagnóstico histopatológico de la endometritis crónica. (2)

El ultrasonido endovaginal debe ser recomendado a todas las mujeres que tienen problemas de infertilidad y presentan síntomas o señales de patología uterina. suficiente evidencia de que se debe realizar ecografías de manera habitual a mujeres que no tienen síntomas de problemas en la pelvis sea útil. Se debe ofrecer una histeroscopia si se sospecha algún problema en el útero a través de un ultrasonido endovaginal. Sin embargo, no se debe ofrecer de manera rutinaria a mujeres infértiles que tengan un ultrasonido normal. La evidencia indica que en mujeres con resultados normales en ultrasonido que están en tratamiento de FIV, la histeroscopia no mejora los pronósticos. Los estudios deben enfocarse especialmente en el diagnóstico y la importancia pronóstica de la histeroscopia, resonancia magnética, ultrasonido 3D, HSG y la SHG, deben compararse con una prueba "estándar de oro" como la histeroscopia o la laparoscopia. (6)

Papel diagnóstico de la histeroscopia

La histeroscopia se ha implementado últimamente como un método de diagnóstico útil y práctico. Es una herramienta útil para diagnóstico de padecimientos relacionados con



la infertilidad, como pólipos, fibromas submucosos, adherencias y tabique en el interior de la cavidad uterina. Investigaciones recientes han mostrado que la histeroscopia puede ser útil para diagnosticar la endometritis crónica (EC). Esta técnica es una opción menos dolorosa y más rápida en comparación con la biopsia endometrial tradicional. En 2019, el Grupo de trabajo internacional para la estandarización de la endometritis crónica propuso criterios diagnósticos para evaluar la CE mediante histeroscopia. Estos criterios corresponden a cinco características que se observan en una histeroscopia: ⁽⁵⁾

- Aspecto de fresa del revestimiento endometrial.
- Hiperemia focal.
- Manchas hemorrágicas.
- Micropoliposis.
- Edema estromal.

El estudio retrospectivo de Cicinelli demostró que la micropoliposis endometrial puede detectarse fácilmente mediante histeroscopia; además, la presencia de células plasmáticas por histopatología se identificó con menos frecuencia en mujeres sin histeroscopia con evidencia de micropoliposis. En otro estudio retrospectivo, los resultados tanto positivos y negativos, valores predictivos de la histeroscopia detecta la tríada (micropoliposis, edema estromal e hiperemia focal/difusa) “para la presencia de EC histopatológica fueron 98,4% y 94,5%, respectivamente”. La presencia de micropoliposis mediante histeroscopia puede representar una herramienta diagnóstica potencialmente útil para el diagnóstico de endometritis crónica en mujeres infértiles. ⁽⁷⁾

La histeroscopia previa a la reproducción asistida podría aumentar significativamente la tasa de embarazo clínico, pero la histeroscopia no mejoró la tasa de nacidos vivos, tasa de abortos, tasa de fertilización, tasa de embarazos bioquímico, embarazos múltiples, número de embriones transferidos ni ovocitos recuperados. Debe mencionarse que se observó una diferencia estadísticamente significativa respecto a la tasa de embarazo clínico al realizar la histeroscopia antes de la terapia de reproducción asistida, pero esto no resultó en una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de nacidos vivos. Por medio de la histeroscopia se diagnosticaron y trataron afecciones incluyendo



polipectomía, miomectomía, lisis de adherencias y tratamiento médico para la endometritis diagnosticada en el momento de la histeroscopia. La explicación para realizarla sería que la persistencia de patología uterina habría impedido la implantación y luego habría resultado en un aborto espontáneo. ⁽⁸⁾

Un 90% de los médicos consideran importante la detección de infección vaginal o endometritis crónica mediante una biopsia endometrial que analiza Syndecan-1 (CD138). Esto podría deberse a las tasas más altas de recién nacidos vivos en endometritis crónica curada con éxito. Se ha sugerido que la CE no tratada disminuye las tasas de éxito tanto en concepción espontánea y ciclos de FIV, además de contribuir a resultados obstétricos no favorables. Las tasas de implantación en la FIV-Transferencia embrionaria son más bajas en pacientes con hidrosalpinx comparadas con aquellas parejas con infertilidad de origen masculina o idiopática. Se piensa que esta en relación con la fuga de líquido del hidrosalpinx que contiene leucocitos y citocinas inflamatorias los cuales deterioran el ambiente intrauterino y en como resultado el fracaso de la implantación. ⁽¹⁰⁾

La prevalencia de la endometritis crónica se ha informado que oscilan entre 2,8 - 39%, y más del 60% en mujeres diagnosticadas con fallos repetidos de la implantación y abortos espontáneos recurrentes de acuerdo a (Kasius et al., 2011). El estándar de oro para diagnosticar EC es la toma de biopsia de endometrio y detección histológica de aumento del estroma, edema con infiltración de plasmocitos dentro del estroma endometrial (Crum et al., 1983). La inmunohistoquímica (IHC) para la detección del marcador de células plasmáticas CD138 (sindecán-1) es una herramienta clave para mejorar la tasa de detección de endometritis crónica (CE) (Chen et al., 2016; Crum et al., 1983). Asimismo, la histeroscopia diagnóstica se emplea como método complementario para confirmar hallazgos histológicos (Cicinelli et al., 2005; Oliveira et al., 2003; Polisseni et al., 2003). Diversos estudios han señalado que la recolección de muestras endometriales mediante histeroscopia ofrece una mayor especificidad y mejores valores predictivos en comparación con otros métodos de muestreo (Cicinelli et al., 2009; Moreno et al., 2018; Song et al., 2019). Desde un enfoque histeroscópico, la CE se caracteriza por signos como hiperemia (aumento de la vascularización periglandular), edema estromal (aspecto pálido y engrosado en la fase proliferativa) y la presencia de

micropólipos (<1 mm), los cuales deben alertar al observador sobre una posible CE y motivar la realización de una biopsia endometrial para su confirmación (Cicinelli et al., 2005, 2008). Sin embargo, la ausencia de estas características no descarta completamente el diagnóstico de CE (Song et al., 2019). ⁽¹¹⁾

El uso de antibióticos de amplio espectro, como doxiciclina, ofloxacina y metronidazol, ha demostrado ser una estrategia efectiva para erradicar la infección, restaurar la estructura endometrial y mejorar su receptividad. Esto se traduce en mejores tasas de éxito en tratamientos de reproducción asistida, especialmente en pacientes con fallo de implantación recurrente (RIF) (Vitagliano et al., 2018). Estudios han indicado que la eliminación de células plasmáticas CD138 después del tratamiento antibiótico puede alcanzar hasta un 96% (Kitaya et al., 2012). Además, una revisión reciente señala que la administración de antibióticos orales representa una opción terapéutica viable para mujeres infértiles con RIF asociado a endometritis crónica (Kimura et al., 2019). En este contexto, la endometritis crónica podría ser una causa subyacente tanto de infertilidad primaria como secundaria, por lo que su diagnóstico y tratamiento deben considerarse en la evaluación de mujeres con infertilidad. ⁽¹¹⁾

El ambiente uterino es un factor clave para la implantación embrionaria en las tecnologías de fecundación in vitro (FIV). No obstante, muchos blastocistos euploides no logran implantarse o resultan en abortos espontáneos antes de la mitad de la gestación. Según la opinión del grupo de tecnología de lapso de tiempo de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE), la combinación del análisis morfocinético con el test genético preimplantacional para aneuploidías (PGT-A) podría optimizar la selección embrionaria. Además, el potencial de la tecnología de lapso de tiempo combinado con inteligencia artificial (IA) y métodos analíticos no invasivos representa un avance prometedor en este campo (Apter et al., 2020). La transferencia de blastocistos euploides es considerada el modelo más adecuado para evaluar nuevas estrategias moleculares en la selección embrionaria, ya sean invasivas o no invasivas. Sin embargo, hasta la fecha, ninguna de estas técnicas ha demostrado fiabilidad, reproducibilidad y aplicabilidad clínica suficiente. El análisis de la proporción de ADN mitocondrial respecto al ADN nuclear (ADNmt: ADNn) fue intensamente estudiado en la

última década, pero su falta de estandarización limitó su utilidad predictiva en la evaluación de la euploidía. Asimismo, aunque los análisis transcriptómicos de las células del cúmulo podrían ser explorados en la predicción del desarrollo de blastocistos, no se ha demostrado su impacto clínico en el período preimplantación (Scarica et al., 2019). Por otro lado, el análisis de microARN (miARN) en los medios de cultivo de blastocistos gastados (SBM) ha revelado asociaciones con la competencia reproductiva de blastocistos euploides, respaldando la hipótesis del “punto de control de implantación”, donde el endometrio actúa como un biosensor de la calidad embrionaria para la selección positiva o negativa (Brosens et al., 2022). ⁽¹²⁾

Sin embargo, la capacidad predictiva del desarrollo embrionario sigue siendo más relevante que el análisis de miARN por sí solo (Cimadomo et al., 2019a). Actualmente, se investiga el uso de pruebas genéticas preimplantacionales no invasivas para aneuploidías (niPGT-A) a partir del SBM. Aunque estudios preliminares han sugerido que los blastocistos diagnosticados como euploides tanto en biopsia del trofoectodermo (TE) como en SBM podrían ser más viables que aquellos con resultados aneuploides en SBM (Rubio et al., 2019; Yeung et al., 2019), estos estudios no fueron diseñados específicamente para validar esta hipótesis y carecen de suficiente poder estadístico. Por lo tanto, el niPGT-A aún no puede sustituir al PGT-A convencional en la práctica clínica. ⁽¹²⁾

La evaluación endometrial sigue siendo un desafío en la identificación de causas del fallo de implantación, especialmente en transferencias de embriones euploides. Se han explorado tres enfoques principales: la compactación endometrial (disminución del grosor endometrial), el rascado endometrial y el análisis de la expresión génica endometrial mediante la prueba ERA. Sin embargo, ninguno ha demostrado mejorar significativamente la tasa de implantación ni los resultados reproductivos en mujeres con infertilidad o fallo de implantación recurrente (Bartels et al., 2019). A pesar de su plausibilidad biológica, la ERA no ha mostrado beneficios concluyentes en ciclos con PGT-A, incluso sugiriéndose que su uso podría reducir la tasa acumulada de nacidos vivos (Cozzolino et al., 2022). Se requieren estudios adicionales para determinar si un endometrio no receptivo diagnosticado mediante ERA está realmente asociado con fallos

de implantación tras la transferencia de blastocistos euploides. Además, investigaciones recientes han comenzado a evaluar el papel del microbioma endometrial y vaginal, así como la transcriptómica de vesículas extracelulares en la aptitud reproductiva (Hernández-Vargas et al., 2020).

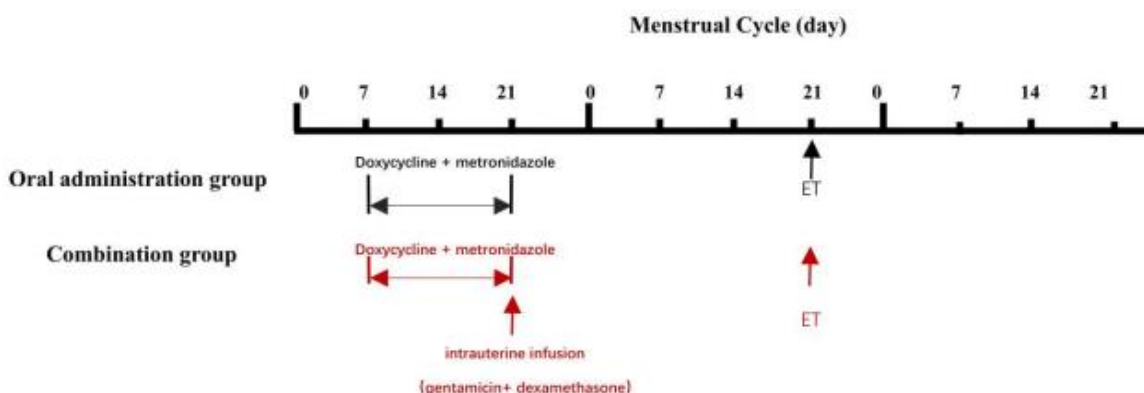
Por otro lado, la influencia paterna en la competencia embrionaria ha sido objeto de estudio. Factores como la edad avanzada, el daño en el ADN espermático y el factor masculino severo no parecen afectar la euploidía embrionaria ni las tasas de nacidos vivos en ciclos con PGT-A (Bonus et al., 2022). Sin embargo, algunas investigaciones sugieren que la selección espermática mediante ácido hialurónico antes de la ICSI podría mejorar los resultados en parejas mayores (West et al., 2022). Asimismo, las mutaciones de novo en la línea germinal aumentan con la edad paterna, lo que puede contribuir a enfermedades genéticas y afectar la evolución a largo plazo (Goldmann et al., 2019). También se ha propuesto que los espermatozoides pueden transmitir alteraciones epigenéticas asociadas a condiciones como la obesidad (Donkin et al., 2016; Koch, 2016). (12)

TRATAMIENTO

Cicinelli y Alabama señalaron que la tasa de nacidos vivos aumenta tras el tratamiento y recuperación de la endometritis histeroscópica, lo que respalda la efectividad del tratamiento antibiótico, ya sea empírico o basado en antibiograma. La terapia recomendada en la mayoría de los estudios consiste en la administración de doxiciclina (100 mg por vía oral, dos veces al día) y metronidazol (500 mg por vía oral, dos veces al día) durante 14 días, en concordancia con las directrices de los CDC. Más allá de su acción antimicrobiana, los antibióticos podrían desempeñar un papel en la modulación de la respuesta inmune, destacando la doxiciclina por su potencial efecto inmunomodulador en el tratamiento de la endometritis crónica. (31)

El tratamiento de la endometritis crónica (CE) se basa en la administración de antibióticos orales, destacando la doxiciclina como un fármaco de amplio espectro eficaz contra diversos agentes infecciosos (Park et al., 2016). Siguiendo las directrices de los tratamientos de la CDC del 2015 para la enfermedad inflamatoria pélvica, la terapia

estándar consiste en doxiciclina (100 mg por vía oral, dos veces al día) combinada con metronidazol (500 mg por vía oral, dos veces al día) durante 14 días. Otra alternativa es la infusión intrauterina de antibióticos, descrita por Pantos et al., que consiste en la administración de 3 ml de ciprofloxacino (200 mg/100 ml) mediante 10 sesiones de infusión intrauterina (IAI), realizadas cada tres días durante un período de 30 días. (32)



Ma et al. realizaron un estudio retrospectivo en pacientes con fallo de implantación repetido (RIF) y endometritis crónica (CE) diagnosticadas mediante histeroscopia e histología. Se evaluó la efectividad del tratamiento con antibióticos orales (doxiciclina y metronidazol) en combinación con perfusión intrauterina de gentamicina y dexametasona para mejorar los resultados clínicos del embarazo. El estudio incluyó a 42 pacientes, de las cuales 22 recibieron perfusión intrauterina inmediatamente después de completar la terapia antibiótica oral. Los resultados mostraron una mayor tasa de implantación embrionaria (30,95% vs. 26,67%; $P = 0,0308$), mayor tasa de embarazo clínico (50% vs. 30%; $P < 0,001$) y un incremento en la tasa de nacidos vivos (45,45% vs. 33,33%; $P < 0,0001$). No se reportaron malformaciones fetales ni embarazos ectópicos. (33)

Estos hallazgos sugieren que la combinación de antibióticos orales con perfusión intrauterina podría representar una estrategia terapéutica prometedora para mejorar los resultados reproductivos en pacientes con CE, superando la eficacia de los antibióticos orales por sí solos. (33)



MARCO CONCEPTUAL

El diagnóstico histopatológico de la endometritis crónica se basa en la presencia atípica de plasmocitos infiltrados en el estroma endometrial. Esta característica distintiva permite diferenciarla de otras afecciones endometriales y facilita su identificación mediante estudios histológicos. ⁽²⁰⁾ La endometritis crónica suele ser asintomática, y aun cuando presenta síntomas, estos suelen ser leves, como leucorrea, dolor pélvico o sangrado uterino, lo que dificulta su diagnóstico. Su prevalencia en la población general es incierta, ya que a menudo pasa desapercibida en exámenes histopatológicos convencionales. Esto se debe a que los plasmocitos en el estroma endometrial pueden confundirse morfológicamente con fibroblastos y células mononucleares, lo que complica su identificación. ⁽²¹⁾ El diagnóstico preciso de la endometritis crónica ha representado un desafío tanto para ginecólogos como para patólogos. Sin embargo, la identificación del proteoglicano sindecan-1 de heparán sulfato como un antígeno específico y sensible en el estroma endometrial ha mejorado significativamente la detección de plasmocitos, facilitando así su diagnóstico. ⁽²²⁾

La endometritis crónica (CE) es una inflamación persistente del endometrio caracterizada por la infiltración anómala de células plasmáticas en su estroma. Su incidencia se estima entre el 15 % y el 57,5 % en mujeres con infertilidad, fallos en la implantación tras fecundación in vitro (FIV) y abortos recurrentes sin causa aparente. Las investigaciones en inmunología reproductiva han identificado alteraciones en los subconjuntos de células inmunitarias endometriales como un factor clave en el fracaso del embarazo. Dado que el microambiente inmunológico del endometrio está compuesto por diversas células y moléculas inmunitarias, su papel en la implantación embrionaria resulta fundamental. ⁽²⁷⁾

La endometritis crónica se asocia con una invasión significativa de células B, lo que constituye una alteración inmunológica clave. En el endometrio sano, estas células representan menos del 1 % de los leucocitos endometriales y se localizan principalmente

en la capa basal en pequeños agregados junto a células T CD8+ y macrófagos, con escasa presencia en la capa funcional. En condiciones patológicas, las células B no solo se acumulan en el estroma en forma de células individuales o agrupadas, sino que también invaden los espacios intercelulares del epitelio y pueden extenderse hasta la luz glandular, reflejando una respuesta inmune alterada en el endometrio afectado. ⁽²³⁾ La variabilidad en la frecuencia de endometritis crónica (CE) en pacientes con pérdidas gestacionales se debe a la complejidad de interpretar los resultados obtenidos mediante distintos métodos de diagnóstico. ⁽²⁶⁾

Un enfoque integrado en pacientes con fallos reproductivos permite diferenciar los macrotipos del proceso inflamatorio, mejorando así la precisión diagnóstica. Radzinsky et al. (2017) proponen que reducir las características macroscópicas a un tipo visualmente dominante facilita el manejo clínico de la CE, destacando la fibrosis del estroma como un fenómeno patogénico central. Además, es fundamental analizar la variabilidad en la expresión fenotípica de las células epiteliales en respuesta a la inflamación endometrial, determinada tanto por la infección microbiana como por la agresión autoinmune local. La inflamación endometrial afecta la receptividad uterina, alterando su capacidad de respuesta a la expresión genética. Esto influye en la producción de mediadores moleculares esenciales para la interacción materno-fetal, un proceso regulado por mecanismos hormonales. ⁽²⁶⁾

La inmunohistoquímica (IHC) para CD-138 es el estándar de oro en el diagnóstico de la endometritis crónica (CE); sin embargo, presenta ciertas limitaciones. En un estudio observacional retrospectivo y multicéntrico, Cicinelli et al. (2022) compararon la IHC para MUM-1 con CD-138 en tres centros especializados en histeroscopia. Se incluyeron 193 mujeres en edad reproductiva con antecedentes de infertilidad, abortos recurrentes, sangrado uterino anormal, pólipos o miomas. Todas se sometieron a histeroscopia con biopsia endometrial, y las muestras fueron analizadas mediante histología y técnicas de IHC para CD-138 y MUM-1. Los resultados mostraron que la sensibilidad y especificidad de MUM-1 (93,48% y 85,03%) fueron superiores a las de CD-138 (89,13% y 79,59%). La precisión diagnóstica general fue similar para ambas técnicas (AUC = 0,893 frente a AUC = 0,844), con un alto coeficiente de intercorrelación (ICC = 0,831, IC 95%: 0,761–0,881).



Además, MUM-1 permitió identificar un mayor número de células plasmáticas por campo de alta potencia (HPF) en mujeres con CE ($6,50 \pm 4,80$ frente a $5,05 \pm 3,37$; $p = 0,017$) y mostró una mejor concordancia entre observadores en comparación con CD-138.

Se concluyó que ambas técnicas tienen una precisión similar en la detección de células plasmáticas en el estroma endometrial, pero MUM-1 podría representar una herramienta complementaria prometedora para el diagnóstico de CE. ⁽²⁴⁾

Ziong et al. (2023) evaluaron la utilidad de la tinción dual (DS) CD138/MUM1 junto con inteligencia artificial (IA) para el recuento de células plasmáticas en el diagnóstico de endometritis crónica (CE). Su estudio incluyó a 298 mujeres infértiles sometidas a biopsia endometrial, de las cuales 100 muestras fueron analizadas con tres técnicas: tinción única (SS) para CD138, SS para MUM1 y DS para CD138/MUM1. Se comparó la prevalencia de CE y la precisión diagnóstica entre los distintos métodos. La tinción dual mostró una menor tasa de detección de CE (38%) en comparación con CD138 SS (52%) y MUM1 SS (62%) ($p < 0,05$). Sin embargo, CD138/MUM1 DS presentó una sensibilidad, especificidad y precisión del 100% en el diagnóstico de CE.

Además, el sistema de diagnóstico basado en IA, entrenado con muestras positivas de CE identificadas mediante DS, alcanzó una sensibilidad del 100%, especificidad del 83,3% y precisión del 91,4%. Estos resultados sugieren que la combinación de CD138/MUM1 DS con IA podría mejorar la precisión diagnóstica de la CE. ⁽²⁵⁾

Kasius et al. (2011) evaluaron la prevalencia de endometritis crónica (CE) y su impacto en la fertilidad en pacientes asintomáticas sometidas a tratamiento de fecundación in vitro (FIV) o inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). En un ensayo controlado aleatorizado, se realizó una biopsia endometrial guiada por histeroscopia y se analizó histológicamente. Posteriormente, se comparó la tasa de nacidos vivos, incluidos embarazos espontáneos, en pacientes con CE tratadas frente a un grupo control sin endometritis. En un total de 606 pacientes con biopsia adecuada, la prevalencia de CE fue del 2,8%. La tasa acumulada de nacidos vivos dentro de los tres años posteriores al inicio del estudio no mostró diferencias significativas entre los grupos (76% en pacientes con CE vs. 54% en aquellas sin la enfermedad). Asimismo, la tasa de embarazo clínico



por transferencia embrionaria no presentó variaciones significativas (índice de riesgo 1,456; IC 95%: 0,770–2,750). Estos hallazgos sugieren que la endometritis crónica es poco frecuente en mujeres infértiles asintomáticas y no parece tener un impacto significativo en las tasas de embarazo y nacidos vivos en esta población. ⁽¹³⁾

La histeroscopia en mujeres con infertilidad inexplicada o antes de procedimientos de inseminación intrauterina (IIU) o fecundación in vitro (FIV) puede detectar anomalías intrauterinas no visibles mediante ecografía transvaginal de rutina. Tanto la histeroscopia diagnóstica como la operativa han demostrado potencial para mejorar los resultados reproductivos, lo que ha llevado a evaluar su eficacia y seguridad en mujeres subfértiles en proceso de evaluación de infertilidad o antes de someterse a tratamientos de reproducción asistida. Para este propósito, se realizó una revisión sistemática en bases de datos como CENTRAL CRSO, MEDLINE, Embase, ClinicalTrials.gov y la Plataforma de Registro Internacional de Ensayos Clínicos de la OMS hasta septiembre de 2018. También se revisaron referencias de estudios relevantes y actas de congresos.

Se incluyeron ensayos controlados aleatorizados que compararon la histeroscopia con la ausencia de intervención en mujeres con deseo de concepción espontánea o antes de IIU o FIV. Los resultados principales evaluados fueron la tasa de nacidos vivos y la incidencia de complicaciones posteriores a la histeroscopia. Los datos fueron analizados mediante el cálculo del riesgo relativo (RR) y utilizando un modelo de efectos fijos para su interpretación. ⁽¹⁴⁾

McQueen et al. (2021) realizaron un estudio con el objetivo de establecer criterios diagnósticos para la endometritis crónica (CE) y comparar su prevalencia entre mujeres con pérdida recurrente del embarazo (PRE) y un grupo control. Este estudio de cohorte se llevó a cabo en un centro académico de fertilidad, incluyendo mujeres con PRE inexplicada y controles sin antecedentes de PRE o infertilidad. Se obtuvieron muestras endometriales teñidas con hematoxilina-eosina y marcadas para CD138. Un patólogo, sin conocimiento de la historia clínica de las pacientes, cuantificó el número de células plasmáticas en 10 campos de gran aumento (CGA) y documentó la presencia de cambios estromales endometriales. Se analizaron biopsias de 50 mujeres con PRE y 26 controles. Definiendo la CE como la presencia de al menos una célula plasmática por cada 10 CGA,



el diagnóstico se estableció en el 31 % de los controles y en el 56 % de las mujeres con PRE. Sin embargo, al requerir tanto células plasmáticas como cambios en el estroma endometrial, ningún control y solo el 30 % de las mujeres con PRE cumplieron con los criterios. Estos hallazgos sugieren que, aunque las células plasmáticas fueron poco frecuentes en los controles, la combinación de estos elementos diagnósticos se limitó a mujeres con PRE. Como conclusión, los autores proponen redefinir la CE considerando tanto la presencia de células plasmáticas como los cambios estromales, lo que refuerza su asociación con la PRE. ⁽¹⁶⁾

Vitagliano et al. (2018) realizaron un metaanálisis para evaluar el efecto del tratamiento antibiótico en la endometritis crónica (CE) y su impacto en la fecundación in vitro (FIV). Se incluyeron 796 mujeres con fallo de implantación recurrente, analizando estudios registrados en PROSPERO (CRD42017062494). Se compararon pacientes con CE tratadas con antibióticos frente a controles no tratados, CE curada frente a CE persistente y CE curada frente a endometrio sin la enfermedad. El tratamiento antibiótico sin confirmación histológica no mostró beneficios significativos en tasas de embarazo, implantación o nacidos vivos. En contraste, las pacientes con CE curada presentaron mejores tasas de nacidos vivos (OR 6,81), embarazo clínico (OR 4,02) e implantación (OR 3,24) en comparación con aquellas con CE persistente. Los resultados en FIV fueron similares entre mujeres con CE curada y aquellas sin la enfermedad, sin diferencias en la tasa de aborto espontáneo. Se concluyó que tratar la CE mejora los resultados reproductivos en casos de fallo de implantación recurrente, recomendando una biopsia de control para confirmar su resolución antes de iniciar la FIV. ⁽¹⁷⁾

Tersoglio et al. (2015) evaluaron el impacto de un tratamiento endometrial polivalente en pacientes con fallo recurrente de implantación (FRI) sometidas a fecundación in vitro con donación de ovocitos (OD). Se analizaron los cambios histopatológicos e inmunológicos del endometrio y su relación con la tasa de nacidos vivos (LBR). En una cohorte de 75 pacientes con RIF en ovodonación, se seleccionaron 30 ciclos de FIV/TE y se estableció un grupo control de 12 pacientes para análisis por citometría de flujo (FC). Todas recibieron transferencia de hasta dos blastocistos expandidos de alta calidad en días 5-6. Se diagnosticó endometritis crónica en el 46,7% de los casos, con presencia

de gérmenes en el 40% y adelgazamiento endometrial en el 20%. Tras el tratamiento, se observó un aumento significativo en el grosor endometrial, reducción de anomalías histológicas y disminución de la relación Li/PC ($P = 0,047$ y $P = 0,002$). Además, se registró un incremento en células NK uterinas (Nku) en ausencia de embarazo y se estableció que la relación CD4/CD3 tiene valor pronóstico cuando se aproxima a la del grupo control. El estudio concluyó que la intervención polivalente puede revertir alteraciones histológicas, ecográficas e inmunológicas en pacientes con RIF, mejorando la receptividad endometrial y aumentando la probabilidad de nacidos vivos. ⁽¹⁸⁾

Kitaya et al. investigaron la prevalencia de endometritis crónica (CE) en mujeres con fallo recurrente de implantación (RIF) y evaluaron el impacto del tratamiento antibiótico en los resultados de transferencia embrionaria (TE). Se analizaron biopsias endometriales mediante inmunohistoquímica e histopatología, y posteriormente se administraron antibióticos a pacientes con CE para evaluar su tasa de curación y éxito reproductivo. El 33,7% de las mujeres con RIF fueron diagnosticadas con CE. Tras el tratamiento de primera línea con doxiciclina, la tasa de curación histopatológica fue del 92,3%, aumentando al 99,1% con una segunda línea de metronidazol/ciprofloxacino. En el grupo RIF/CE curado, la tasa de nacidos vivos en el primer ciclo de TE (32,8%) y en tres ciclos acumulados (38,8%) fue significativamente mayor en comparación con el grupo RIF sin CE (22,1% y 27,9%, respectivamente; $P < 0,05$). Se concluyó que el tratamiento con antibióticos orales puede ser una estrategia eficaz para mejorar los resultados reproductivos en mujeres infértiles con RIF y CE. ⁽¹⁹⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La endometritis crónica es una condición prevalente pero poco explorada que afecta a las mujeres en edad reproductiva. Se caracteriza por una inflamación persistente del revestimiento endometrial, que puede provocar diversas complicaciones ginecológicas, como infertilidad, pérdida recurrente del embarazo y fallas en la implantación durante las técnicas de reproducción asistida. A pesar de su importancia clínica, la patogenia exacta



de la endometritis crónica sigue siendo poco conocida. Para abordar esta brecha de conocimiento, es crucial realizar un estudio para investigar la expresión de CD138 y MUM1 mediante inmunohistoquímica y su relación con la endometritis crónica para poder hacer un diagnóstico y tratamiento oportuno y evitar una falla al intentar el embarazo y reducir los costos de los tratamientos de reproducción asistida al tener más probabilidades de éxito en el primer intento. CD138, también conocido como sindecano-1, es un proteoglicano de la superficie celular que desempeña un papel fundamental en la adhesión celular y la regulación de la inflamación. MUM1 (Multiple Myeloma oncogene 1) es un factor de transcripción implicado en la diferenciación de células plasmáticas y se ha relacionado con diversos procesos inflamatorios. Es muy prometedor para arrojar luz sobre la fisiopatología de esta enfermedad prevalente. Las posibles implicaciones diagnósticas, predictivas y terapéuticas de los hallazgos subrayan la importancia de continuar con este esfuerzo de investigación, contribuyendo en última instancia a una mejor atención médica reproductiva y mejores resultados para los pacientes. Es por eso que surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la prevalencia de la Endometritis crónica mediante la expresión de CD138 y MUM1 por inmunohistoquímica?

JUSTIFICACIÓN

Este estudio potencialmente proporcionará beneficio a las mujeres infértiles con Endometritis crónica que no han sido diagnosticadas que acuden a nuestro centro de Fertilidad buscando un embarazo, ya que puede permitir tratarlas oportunamente y mejorar pronósticos y tasa de éxitos en las técnicas de reproducción asistida. Existen pocos estudios en México de Inmunohistoquímica para CD138 y MUM1 como método diagnóstico de endometritis crónica, por lo que los resultados de este estudio contribuirán a aumentar el conocimiento sobre la prevalencia de la enfermedad en las mujeres en edad reproductiva que no han logrado un embarazo, además de los beneficios clínicos en pacientes con infertilidad que sean intervenidas oportunamente.



Los beneficios para el centro de reproducción son mejorar las tasas de éxito de embarazo al diagnosticar y tratar de manera oportuna la endometritis y así reducir costos, tiempos e intervenciones. Siendo un centro de referencia para pacientes con infertilidad en el Norte del país, se obtendrá también beneficios para nuestra sociedad Chihuahuense.

-Magnitud: De acuerdo a su importancia clínica la endometritis crónica es una afección prevalente, pero infra diagnosticada que puede tener un impacto sustancial en la salud reproductiva de las mujeres. Los hallazgos del estudio podrían conducir potencialmente a una mejor precisión diagnóstica, una mejor comprensión de la progresión de la enfermedad y el desarrollo de terapias dirigidas.

-Trascendencia: El enfoque multidisciplinario del estudio, en el que participan expertos de la biología reproductiva, la inmunología y la patología, puede fomentar la colaboración y el intercambio de conocimientos en diversos campos científicos.

-Factibilidad: Es un estudio factible ya que las pacientes costean la realización del estudio de inmunohistoquímica para descartar la posibilidad de padecer endometritis crónica, en el Centro de Fertilidad de Chihuahua Gestare Star Médica se cuenta con las herramientas para la obtención de muestras de tejido endometrial de alta calidad además de contar con la colaboración multidisciplinaria de médicos, especialistas en salud reproductiva y patólogos expertos en procesar muestras de tejido para inmunohistoquímica ya que las instalaciones de Laboratorio Ramos Martínez Ernesto son adecuadamente equipadas con los instrumentos necesarios para la inmunohistoquímica y el análisis de datos.

-Vulnerabilidad: El Tamaño de muestra puede ser limitado, es un desafío reclutar una cantidad suficiente de participantes. Un tamaño de muestra pequeño puede debilitar el poder estadístico del estudio y limitar la generalización de los hallazgos.



HIPÓTESIS

Hipótesis de trabajo: La expresión de CD138 y MUM1 está asociada de manera significativa con la presencia de endometritis crónica.

Hipótesis nula: La expresión de CD138 y MUM1 es independiente de la presencia de endometritis crónica.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Conocer la prevalencia de endometritis crónica mediante la expresión de CD138 y MUM1 por inmunohistoquímica.

Objetivos específicos:

Describir las características sociodemográficas de la población en estudio.

Evaluar los niveles de expresión de las proteínas CD138 y MUM1 en muestras de tejido endometrial mediante tinción inmunohistoquímica.

Comparar los niveles de expresión de CD138 y MUM1 entre pacientes con diagnóstico de endometritis crónica.

Determinar si existe relación entre el resultado de cultivo vaginal y la inmunohistoquímica para CD138 y MUM1 en pacientes positivas a endometritis crónica.

MATERIALES Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO: Observacional.

DISEÑO DE ESTUDIO: Transversal analítico.



POBLACIÓN DE ESTUDIO: Pacientes con infertilidad que acuden al centro de Reproducción en Hospital de Tercer Nivel de la Ciudad de Chihuahua.

LUGAR DE REALIZACIÓN: Centro de Reproducción en Hospital de Tercer Nivel de la ciudad de Chihuahua.

-TIPO Y CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

A.-Por el tipo de recolección de la información:

A.1.- Transversal: Se realizan varias observaciones de los mismos sujetos de prueba durante un periodo de tiempo en este caso a las pacientes que presentes Endometritis crónica y se sometan a tratamiento de la patología. La ventaja es que podemos detectar desarrollos o cambios en las características de la población tanto en grupo como individual.

B.-Por el tipo de información obtenida:

B.1.- Retrospectivo: Ya que esta investigación incluye a las pacientes que se realizaron biopsia de endometrio para inmunohistoquímica CD138/MUM1 en el Centro de Fertilidad de Chihuahua Gestare Star Médica.

C.-Por el control de la maniobra experimental por el investigador.

C.1.-Observacional no experimental: Se presencian los fenómenos sin modificar las variables, es decir se evaluará sólo a través de mediciones en tiempo y lugar determinado para identificar las características socio-demográficas de la población y los posibles factores de riesgo además de la inmunohistoquímica que intervienen en la presencia de Endometritis Crónica.

D.-Por la presencia de un grupo control:

D.1.-Descriptivo: Nos limitamos a medir la presencia de determinado factor de riesgo en este caso la inmunohistoquímica y las características de la población en un momento de corte en el tiempo, describiendo uno o varios fenómenos con intención de establecer relaciones causales con la Endometritis Crónica



-UBICACIÓN ESPACIOTEMPORAL

Centro de fertilidad de Chihuahua Gestare Star Médica durante el periodo de Julio 2023 a enero 2025.

-UNIVERSO DE TRABAJO

-Población fuente

Mujeres sometidas a biopsia de endometrio para inmunohistoquímica CD138/MUM1 del servicio de Biología de la reproducción del centro de fertilidad de Chihuahua Gestare Star Médica durante el periodo de Julio 2023 a enero 2025.

-Población elegible

Mujeres sometidas a biopsia de endometrio para inmunohistoquímica CD138/MUM1 del servicio de Biología de la reproducción del centro de fertilidad de Chihuahua Gestare Star Médica durante el periodo de Julio 2023 a enero 2025.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

Mujeres de 18 a 45 años sometidas a biopsia de endometrio para inmunohistoquímica CD138/MUM1 del servicio de Biología de la reproducción del centro de fertilidad de Chihuahua Gestare Star Médica durante el periodo de Julio 2023 a enero 2025.

Criterios de exclusión:

- Mujeres menores de 18 años y mujeres mayores de 45 años.
- Pacientes sin biopsia de endometrio
- Pacientes con biopsia de endometrio sin inmunohistoquímica
- Pacientes con endometritis aguda.



Criterios de eliminación:

- Pacientes fuera del rango de edad
- Pacientes embarazadas
- Pacientes con biopsia endometrial insuficiente o inadecuada
- Pacientes que se rehúsen a realizarse biopsia de endometrio con inmunohistoquímica.

TAMAÑO DE MUESTRA

“Existe gran variabilidad entre los diversos estudios en cuanto a la prevalencia de la EC, con valores que oscilan entre un 0,8 % hasta un 72% (Farooki et al. 1967/ Paavonen et al 1985). Esta amplia variabilidad se debe, en parte, a los diferentes criterios aplicados para el diagnóstico. En un estudio acerca de enfermedades de transmisión sexual, se reportó una tasa de detección de EC del 72 % en mujeres con sospecha de enfermedad inflamatoria pélvica. Un metaanálisis estimó la prevalencia de EC en un 8 % en mujeres sometidas a estudio histológico mediante biopsia endometrial.” (29) Dado nuestra ubicación geográfica tomaremos este último como referente.

Se utilizó la siguiente fórmula:

$$N = Z^2 \times P \times Q / E^2 = (3.8416) (0.08) (0.86) / (0.0025) = 105.7 = 106 \text{ biopsias de endometrio}$$

N= universo de trabajo

Z= intervalo de confianza 95% (1.96) = 3.8416

P= prevalencia (p/100) = 8% = 0.08

Q= (100% - P) = 86%= 0.86

E= 5% (E/100) = 0.0025



Tomando como referencia la formula anterior se obtuvo un tamaño de muestra de 106 biopsias de endometrio.

SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Tipo de muestreo: no probabilístico Técnica de muestreo: por conveniencia, incluyendo a los sujetos de estudio conforme a los criterios de selección hasta completar el número de muestra.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLE DEPENDIENTE

VARIABLE DEPENDIENTE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Endometritis Crónica.	Presencia De Inmunohistoquímica positiva para CD138/MUM1	Cualitativa	Dicotómica	1.Si Presenta 2. No Presenta



VARIABLE INDEPENDIENTE

VARIABLE INDEPENDIENTE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Inmunohistoquímica CD138/MUM1	Presencia de 10 o más células plasmáticas en 10 campos de alta frecuencia mediante inmunohistoquímica	Cuantitativa	Dicotómica	1. Positiva: Presenta igual o más de 10 células plasmáticas en 10 campos de alta frecuencia 2. Negativa: menos de 10 células plasmáticas en 10 campos de alta frecuencia

TERCERAS VARIABLES

VARIABLES INTERVINIENTES	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Edad	Se establecerá en base a su fecha de nacimiento	Cuantitativa	Discreta	Entre 18 y 45 años.



Peso	Se establecerá en base a la exploración física	Cuantitativa	Continua	En kilogramos
Talla	Se establecerá en base a la exploración física	Cuantitativa	Continua	En metros
IMC	El estado nutricional se calcula mediante la siguiente fórmula: $\text{PESO/TALLA} \times \text{TALLA}$ En donde se clasifica según lo obtenido como: desnutrición menor a 18; peso normal entre 18 y 24.9; sobrepeso entre 25 y 29.9; Obesidad grado 1 entre 30 y 34.9; obesidad grado 2 entre 35 y 39.9; obesidad grado 3 mayor o igual a 40.	Cualitativa	Nominal	1. Desnutrición 2. Normal 3. Sobrepeso 4. Obesidad

Paridad.	Totalidad de gestaciones en la vida de la paciente.	Cualitativa	Ordinal.	1. 0 embarazos 2. 1-2 embarazos 3. mayor o igual a 3 embarazos.
Infertilidad	Imposibilidad de conseguir un embarazo. Primaria si nunca se ha embarazado. Secundaria si se ha embarazado en alguna ocasión.	Cualitativa	Nominal	1. Primaria 2. Secundaria
Diagnóstico de la infertilidad	Causa por la cual no se pudo embarazar de manera convencional	Cualitativa	Nominal	1.- Edad materna avanzada 2.- Factor Uterino (miomas, pólipos, sinequias, adenomiosis) 3.- Pérdida gestacional recurrente 4.- Idiopática 5.- Factor ovárico (síndrome ovario poliquístico, baja reserva ovárica, falla ovárica prematura) 6.- Factor masculino

				7.- Factor tubario (Antecedente de salpingectomia, hidrosalpinx, adherencias por endometriosis) 8.- Presencia de más de 2 diagnósticos que causen infertilidad.
Falla en la implantación	Antecedente de fracaso en FET	Cualitativa	Dicotómica	1.Si 2. No
Cultivo vaginal	Presencia de crecimiento de algún patógeno que no sea flora vaginal normal.	Cualitativa	Dicotómica	1.Si 2. No
Número de biopsia con IHQ	Número total de biopsias con Inmunohistoquímica para CD138 Y MUM1 que se realizaron	Cualitativa	Ordinal.	1. 1 2. 2 3. 3 4. 4 5.5
Diagnostico histopatológico	Diagnostico otorgado por el patólogo en la biopsia de endometrio.	Cualitativa	Ordinal.	1. Endometrio secretor sincrónico 2. Endometrio secretor di sincrónico. 3. Endometritis crónica

Diagnostico inmunohistoquímica	Presencia de 10 o más células plasmáticas en 10 campos de alta frecuencia mediante inmunohistoquímica	Cualitativa	Dicotómica	1. Positiva: Presenta igual o más de 10 células plasmáticas en 10 campos de alta frecuencia 2. Negativa: menos de 10 células plasmáticas en 10 campos de alta frecuencia
Tratamiento	Tratamiento recibido al ser diagnosticada con endometritis crónica	Cualitativa	Ordinal.	1.- metronidazol 500mg vo cada 12 horas + doxiciclina 100mg vo cada 12 horas por 14 días 2.-metronidazol 500mg vo cada 12 horas + doxiciclina 100mg vo cada 12 horas por 14 días + dosis única intrauterina gentamicina/dexametasona (4ml) 3.- metronidazol 500mg vo cada 12 horas + doxiciclina 100mg vo cada 12 horas por 14 días + dosis única intrauterina ciprofloxacino (4ml) 4.- 6 dosis intrauterina ciprofloxacino (4ml) una cada 3 días

				5.- 10 dosis intrauterina ciprofloxacino (4ml) una cada 3 días 6.- doxiciclina 100mg vo cada 12 horas por 14 días 7.- ciprofloxacino 500mg vo cada 12hrs + doxiciclina 100mg vo cada 12 horas por 14 días 8.- 4 dosis intrauterina gentamicina/dexametasona (4ml) 9.- ciprofloxacino 500mg vo cada 12hrs por 14 días 10.- azitromicina 1g vo dosis única + 4 dosis intrauterina ciprofloxacino (4ml) una cada 3 días 11.- metronidazol 500mg vo cada 12 horas + doxiciclina 100mg vo cada 12 horas por 14 días + 4 dosis intrauterina ciprofloxacino (4ml) una cada 3 días 12.- azitromicina 1g vo dosis única + doxiciclina
--	--	--	--	--

				100mg vo cada 12 horas por 10 días + 4 dosis intrauterina ciprofloxacino (4ml) una cada 3 días
Resultado obstétrico	Desenlace de la paciente respecto al embarazo	Cualitativa	Nominal	1.- Pendiente transferencia embriones 2.- No se embarazo 3.- Solo tuvo embarazo bioquímico 4.- Solo tuvo embarazo clínico 5.- Recién nacido vivo sano 6.- aborto 7.- embarazo en curso 8.- No regreso a su consulta 9.- Se realizó histeroscopia posterior la transferencia



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el procesamiento de los datos se usará el paquete estadístico SPSS versión 26.

Para determinar los resultados de la prevalencia de endometritis crónica mediante la expresión de CD138 y MUM1 por inmunohistoquímica se utilizará el OR (IC95%) y la prueba de χ^2 o prueba exacta de Fisher según aplique.

Para determinar las variables cualitativas nominales dicotómicas se utilizará el OR (IC95%) y la prueba de χ^2 o prueba exacta de Fisher según aplique.

Para determinar las variables cualitativas nominales politómicas se utilizará la prueba χ^2 . Para las variables cuantitativas se analizará el comportamiento de los datos con la prueba de Kolmogorov Smirnov.

Para los datos con distribución normal se utilizará la media (DS) y la prueba t de Student.

Para los datos con distribución anormal la mediana (Rango) y la prueba U de Mann Whitney.

Análisis univariado, proporciones simples y relativas de las variables dicotómicas y de las continuas medidas de tendencia central y de dispersión.

Análisis bivariado, riesgo relativo, intervalos de confianza 95% χ^2 valor de la P, t de Student para muestra pareadas y t de Student para muestras independientes.

Análisis multivariado



RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD RECURSOS HUMANOS

RECURSOS HUMANOS

Dr. Jaime Arturo Escárcega Preciado (Investigador responsable y Director de Tesis). Médico Ginecólogo y Obstetra con Subespecialidad en Biología de la Reproducción Humana, titular del Programa de Biología de la Reproducción Humana, con publicaciones nacionales e internacionales.

Dr. Manuel Gerardo Leal Almeida. Médico Ginecólogo y Obstetra con Subespecialidad en Biología de la Reproducción Humana.

Dra. Vanessa Monserrath García Carrillo (Investigador). Residente de segundo año de Biología de la Reproducción Humana. Tiempo por desarrollarse: agosto del 2023 – febrero 2025.

Dr. Ernesto Ramos Martínez Anatomopatólogo del Laboratorio Ramos Martínez Ernesto.

Médicos con Subespecialidad en Biología de la Reproducción Humana en el centro de Reproducción en Hospital de Tercer nivel:

Dr. José Antonio Leal Almeida, Dra. Olga Ramírez Ordoñez, Dra. Cirenía Ruiz, Dra. Dynora Salazar, Dra. Abby Denisse Garnica Garnica, Dr. Luis Raúl Escárcega Ramo, Dr. Oscar Salcido Rivera.

Embriólogos: Sandra Aguilar Ruiz, Leticia Alba Quiroz, M.C. Beatriz González García

FÍSICOS:

Centro de reproducción humana en hospital de tercer nivel en la ciudad de Chihuahua, que cuenta con la infraestructura necesaria como lo es una sala de quirófano, máquina de anestesia, ultrasonidos con transductor cóncavo y convexo, laboratorio de gametos con infraestructura completa, consultorios equipados con espejos vaginales y cánulas de pipelle para toma de biopsia de endometrio y su transporte en frascos con formol,



además de contacto con el laboratorio de patología e inmunohistoquímica de Chihuahua, S. C. para el análisis de las muestras endometriales tomadas, archivo clínico de la consulta externa.

FINANCIAMIENTO

Esta tesis no participó en ninguna convocatoria de financiamiento

FACTIBILIDAD

La infertilidad inexplicable y antecedente de falla en la implantación se encuentra entre las principales patologías de ingreso a nuestro centro de reproducción.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se trata de un estudio de tipo observacional no experimental, pero como todo procedimiento ginecológico se necesita el consentimiento informado individual de las mujeres que se le realiza biopsia de endometrio y posterior envió para su análisis por inmunohistoquímica (anexo 1). Las autoridades que deberán extender permiso para la realización de este trabajo son los Profesores de titulares del Curso, dirección médica del Hospital Star Médica Chihuahua, la Jefatura de Educación e Investigación de Salud del Hospital Star Médica Chihuahua. Esta última instancia someterá el proyecto al Comité de Bioética e Investigación.

Los investigadores manifiestan no tener conflicto de intereses ni compromisos económicos, administrativos ni laborales para la realización de este proyecto.

El investigador garantiza que este estudio tiene apego a la legislación y reglamentación de la Ley General de salud en materia de Investigación para la Salud, lo que brinda mayor protección a los sujetos del estudio.



De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el riesgo de esta investigación está considerado como investigación SIN riesgo y se realizará en una población como lo es la mujer con Infertilidad.

Los procedimientos de este estudio se realizarán en estricto apego a las normas éticas y al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, garantizando el cumplimiento de los principios establecidos en la Declaración de Helsinki, incluyendo sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica.

El investigador se compromete a lo siguiente:

1. Protección de los participantes

- Salvar la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la privacidad y la confidencialidad de la información personal de los sujetos de investigación.

2. Rigor científico

- Asegurar que la investigación se base en principios científicos ampliamente aceptados.
- Fundamentar el estudio en un análisis exhaustivo de la literatura científica y otras fuentes de información relevantes.
- Incorporar experimentos de laboratorio y estudios en modelos animales cuando sea pertinente.

3. Cualificación del equipo de investigación

- Garantizar que el protocolo sea desarrollado por investigadores científicamente capacitados.
- Asegurar la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.

4. Confidencialidad y ética en la publicación de resultados



- Preservar la confidencialidad de los participantes mediante la firma de acuerdos de confidencialidad por parte de todos los autores.
- Minimizar cualquier posible impacto del estudio en la integridad física, mental y personal de los sujetos.
- Publicar los resultados de manera fidedigna, respetando la exactitud de los datos obtenidos.

5. Cumplimiento de normas internacionales

- Seguir los principios establecidos en el Código de Nuremberg y el Informe Belmont, garantizando el respeto y la protección de los derechos de los participantes en la investigación.

METODOLOGÍA OPERACIONAL

Se trata de un estudio Transversal, Retrospectivo, Observacional, Descriptivo, no experimental, mediante la autorización bajo firma de la hoja de consentimiento informado, se realizará recolección de la información de las pacientes el periodo de Julio 2023 a enero 2025 en el servicio de Biología de la reproducción del centro de fertilidad de Chihuahua Gestare Star Médica. Se capturan pacientes que cumplan los criterios de inclusión establecidos recabando la información de su expediente clínico en quienes se tomó muestra de tejido endometrial y fueron enviadas al Laboratorio de Patología e inmunohistoquímica de Chihuahua, S. C. de Dr. Ernesto Ramos Martínez para el análisis de inmunohistoquímica para CD138 y MUM1 obtenidas de pacientes en protocolo de estudio para inducción de ovulación o transferencia embrionaria. Las biopsias endometriales tomadas en consultorio son recolectadas y revisadas por un patólogo para confirmar la presencia o ausencia de endometritis crónica por medio de la inmunohistoquímica para medir la expresión de CD138 y MUM1 en secciones de tejido endometrial fijadas con formalina e incluidas en parafina.

La intensidad de la tinción y la distribución de células positivas se evalúan y correlacionaron con la presencia o ausencia de endometritis crónica, además de las características sociodemográficas de las pacientes, antecedentes ginecoobstétricos y resultado de la biopsia endometrial. Si la biopsia endometrial resultó positiva se ofertaba el tratamiento más adecuado para cada paciente y se volvía a tomar una nueva biopsia en el próximo ciclo menstrual de la paciente en la fase lútea tardía. La información recabada de esta investigación se vació en hojas de captura para posteriormente se creó una base de datos en SPSS v26 proceder su análisis estadístico y presentación de resultados.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	AGO 2023	SEP 2023	MARZO 2024	JULIO 2024	AGOS TO 2024	SEP 2024	OCT 2024	NOV 2024	DIC 2024	FEB 2025
Inicio de anteproyecto	X									
1ª revisión		X								
Corrección final										X
Entrega al comité de investigación local	X									
Inicio real del estudio			X							
Recolección de datos				X	X	X				

Captura de datos				X	X	X	X			
Análisis de datos								X		
Resultados preliminares								X		
Conclusiones y recomendaciones									X	
Informe final									X	
Presentación en eventos académicos										X

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 126 muestras de biopsia de endometrio tomadas con una cánula de pipelle en consultorio durante la fase lútea tardía del ciclo menstrual a las cuáles se les realizó inmunohistoquímica para CD138 y MUM1 la detección de células plasmáticas dicho análisis se realizó en el Laboratorio de Patología e inmunohistoquímica de Chihuahua, S. C. las cuales fueron obtenidas de 88 pacientes con algún tipo de Infertilidad que fueron tratadas en el Centro de Fertilidad de Chihuahua Gestare Star Médica durante el periodo comprendido durante el mes de Julio 2023 a enero del año 2025.

La media para la edad fue de 35 años $\pm$ 4.14 años (28-44 años). Respecto al estado nutricional de las mujeres el 40.5% contaba con sobrepeso, 38.1% en normopeso y el 18.3% con algún grado de obesidad. El tipo de infertilidad más frecuente fue la primaria en un 60.3% y secundaria en el 39.7% de las pacientes. Dentro de los diagnósticos de infertilidad la distribución fue de la siguiente manera: Idiopática en el 21.4%, Factor ovárico 16.7% en donde englobamos (síndrome ovario poliquístico, baja reserva ovárica,

falla ovárica prematura), Factor masculino un 13.5%, Pérdida gestacional recurrente en un 12.7% al igual que Factor uterino (miomas, pólipos, sinequias, adenomiosis), edad materna avanzada en un 11.9%, Factor tubario (Antecedente de salpingectomía ya fuera por embarazos ectópicos u oclusión tubaria, hidrosalpinx, adherencias por endometriosis) el 9.5% de los casos, Factor Mixto (Presencia de más de 2 diagnósticos que causen infertilidad) en un 1.6%.

Como parte del protocolo de estudio además de la biopsia endometrial se realizó cultivo vaginal con antibiograma de los cuales el 84.1% resultó negativo para crecimiento bacteriano anormal, solo el 15.9% fue positivo. Los patógenos aislados más comunes fueron los siguientes: *Escherichia coli* y *Candida albicans* ambas en un 42.1%, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococo* y *Staphylococcus agalactiae* en un 5.26% cada uno. De los cuales se otorgó tratamiento al tener resultado positivo del cultivo endovaginal como podemos observar en la Tabla 1.

Tabla 1. Tratamiento cultivo vaginal positivo a crecimiento bacteriano.

Tratamientos (n=19)	Porcentaje
Vibramicina (doxiciclina) 100mg VO cada 24h x 10 días	10.52% (n=2)
Fosfomicina 500mg VO cada 8h por 10 días	10.52% (n=2)
Femedual (1 óvulo vía vaginal por 3 días) + afumix (fluconazol y tinidazol) (2 tabletas VO cada 12hrs 1 día)	41.20% (n=8)
Amoxicilina con ácido clavulánico 875/125mg VO cada 12h por 10 días	5.26% (n=1)
Biomix (cefixima) 400mg VO cada 24hrs + Pirmir (Fenazopiridina) 1 tab VO cada 8h por 6 días	10.52% (n=2)
Ciproflo (ciprofloxacino) 500mg 1 tab VO cada 12h por 10 días	5.26% (n=1)
Biomix (cefixima) 400mg VO cada 24h por 6 días	15.7% (n=3)

n= número de tratamientos otorgados. VO= vía oral.



Se reportó por parte del patólogo en la biopsia de endometrio los siguientes diagnósticos en base a los hallazgos endometriales; Endometrio secretor sincrónico 56.3%, Endometritis crónica 29.4 % y endometrio secretor disincrónico 14.3%. Como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Diagnostico histopatológico principales de las biopsias endometriales

Diagnostico histopatológico de las biopsias endometriales.	Número de muestras (n=126)	Porcentaje %
Endometrio secretor sincrónico	72	57.1%
Endometrio secretor disincrónico	18	14.3%
Endometritis crónica	36	28.6%

n= número de biopsias endometriales

Se obtuvo una media de células plasmáticas en 10 campos de alta frecuencia de 4 ± 6.7 (0 min – 30 máx. células plasmáticas) para CD138 y 3 ± 6.1 (0 min -26 máx. células plasmáticas) para MUM1.

La mayoría de las pacientes se tomó únicamente una biopsia de endometrio para su análisis de IHQ (69.6%) seguido de 2 biopsias (20.6%) 3 biopsias (6.3%) y 4 biopsias (1.6%), únicamente una paciente hubo necesidad de tomar un total de 5 biopsia de endometrio (0.8%)

De las 126 biopsias endometriales con inmunohistoquímica resultaron el 70.6% negativa y solo una prevalencia del 29.4% positivas a endometritis crónica. Se ofertaron distintos tratamientos dependiendo del número de biopsia que se haya realiza y si hubo o no tratamiento previo clasificándolos en tratamiento de primera línea donde solo incluimos antibióticos de amplio espectro orales, segunda línea tratamiento oral en combinación con aplicación de medicamento intrauterino con ayuda de un cánula de



inseminación intrauterina ya fueran 4ml de Gentamicina con Dexametasona o Ciprofloxacino en los tratamientos de tercera línea los cuales fueron los siguientes:

Tabla 3. Líneas de tratamiento para la endometritis crónica.

Línea de tratamiento	Número de pacientes tratadas	Porcentaje %
Tratamiento de primera línea		
Ciprofloxacino 500mg VO cada 12hrs por 14 días	1	2.70
Doxiciclina 100mg VO cada 12 horas por 14 días	2	5.40
Metronidazol 500mg VO cada 12 horas + Doxiciclina 100mg VO cada 12 horas por 14 días	8	21.62
Ciprofloxacino 500mg VO cada 12hrs + Doxiciclina 100mg VO cada 12 horas por 14 días	2	5.40
Tratamiento de segunda línea:		
Metronidazol 500mg VO cada 12 horas + Doxiciclina 100mg VO cada 12 horas por 14 días + dosis única intrauterina Gentamicina/Dexametasona (4ml)	9	24.32
Metronidazol 500mg VO cada 12 horas + Doxiciclina 100mg VO		

cada 12 horas por 14 días + dosis única intrauterina Ciprofloxacino (4ml)	6	16.21
Azitromicina 1g VO dosis única + 4 dosis intrauterina Ciprofloxacino (4ml) una cada 3 días	1	2.70
Metronidazol 500mg VO cada 12 horas + Doxiciclina 100mg VO cada 12 horas por 14 días + 4 dosis intrauterina Ciprofloxacino (4ml) una cada 3 días	1	2.70
Azitromicina 1g VO dosis única + Doxiciclina 100mg VO cada 12 horas por 10 días + 4 dosis intrauterina ciprofloxacino (4ml) una cada 3 días	1	2.7
Tratamiento de tercera línea:		
Dosis intrauterina Gentamicina/Dexametasona (4ml) una cada 3 días	2	5.40
6 Dosis intrauterina Ciprofloxacino (4ml) una cada 3 días	3	8.1
10 Dosis intrauterina Ciprofloxacino (4ml) una cada 3 días	1	2.70

El antecedente de Falla recurrente de implantación estuvo presente en el 41.3% de las pacientes.

Dentro del seguimiento de las pacientes el 11.36 % (n=10) tiene pendiente realizar la transferencia embrionaria para buscar el embarazo, 4.54% (n=4) se realizará



histeroscopia diagnóstica operatoria y posterior transferencia embrionaria en el próximo ciclo. El 2.27% (n=2) de las pacientes no regreso para seguir el tratamiento. El 23.83% (n=21) no logró el embarazo. Los desenlaces obstétricos se describen en la siguiente tabla. Tabla 4:

Tabla 4. Desenlaces obstétricos

Desenlaces obstétricos	Porcentaje %
Pruebas de embarazo positivas (n=51)	57.95
Embarazo Bioquímico (n=5)	9.8
Embarazo Clínico (n=1)	1.96
Aborto (n=4)	4.54
Embarazo en curso (n=13)	14.77
Recién nacidos vivos (n=28)	31.81

n= número de casos.

Se obtuvo una tasa de embarazo del 57.95% y una tasa de recién nacidos vivos del 31.81%. De los cuales el 39.28% (n=11) correspondió al nacimiento de recién nacido vivo hombre, 25% (n=7) recién nacido mujer, respecto a los embarazos múltiples, la mayoría fue la obtención de 2 recién nacidos vivos; Hombre-Mujer en el 25% (n=7), Hombre-Hombre el 7.14% (n=2) y Mujer-Mujer 3.57% (n=1).



Se realizó un análisis de asociación entre los resultados del cultivo y la inmunohistoquímica (IHQ) mediante una tabla de contingencia y pruebas de chi-cuadrado. Se analizaron un total de 126 casos. De los 19 casos con cultivo positivo, 4 (21.1%) también fueron positivos en IHQ, mientras que 15 (78.9%) fueron negativos. De los 107 casos con cultivo negativo, 33 (30.8%) fueron positivos en IHQ y 74 (69.2%) fueron negativos.

Se realizaron las siguientes pruebas para evaluar la asociación entre las dos variables: Chi-cuadrado de Pearson con valor de $P = 0.388$ y prueba exacta de Fisher: p bilateral = $x^2 = 0.585$, p unilateral = 0.284. Ninguna de las pruebas mostró una asociación estadísticamente significativa entre los resultados del cultivo y la inmunohistoquímica, ya que todos los valores de son mayores al umbral de 0.05. Esto indica que no hay evidencia suficiente para afirmar que los resultados de ambas pruebas estén relacionados de manera significativa.

Los resultados sugieren que los hallazgos del cultivo y la inmunohistoquímica no presentan una asociación significativa en esta muestra. Esto implica que el uso de uno de estos métodos no predice necesariamente el resultado del otro.

También se utilizó la prueba de Chi cuadrado para saber si existe una asociación entre la presencia de Endometritis crónico y el antecedente de falla recurrente en la implantación encontrando un valor de $P = .304$ sin encontrarse una relación estadísticamente significativa.

Los resultados positivos del cultivo no se asocian directamente con la presencia de endometritis crónica en las pacientes que cursan con infertilidad en nuestro estudio por lo que sugerimos que los dos estudios deben realizarse de forma rutinaria como parte del protocolo de estudio de la pareja infértil ya que son de bajo costo y reproducibles además de tener un impacto positivo descartando o confirmando la presencia de a crecimiento bacteriano anormal tanto en vagina como a nivel de endometrio.

DISCUSIÓN

Este el objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de endometritis crónica en nuestro Centro de Fertilidad, surge con la intención de buscar respuestas ante las pruebas de embarazo negativas pues sabemos que la endometritis crónica es una condición subdiagnosticada la cual comenzó a tomar importancia en la medicina reproductiva porque su detección y tratamiento oportuno tiene implicaciones clínicas importantes sobre todo en las pacientes con antecedentes de falla recurrente en la implantación. Existen diferentes herramientas diagnósticas como lo es el análisis del microbioma endometrial como los test de ALICE (Analysis of Infectious Chronic Endometritis) que detecta las bacterias más frecuentes causantes de la Endometritis crónica y EMMA (Endometrial Microbiome Metagenomic Analysis) proporciona una amplia visión de la composición bacteriana endometrial incluyendo *Lactobacillus* y los patógenos más comunes causantes de endometritis crónica. ⁽³⁵⁾ Sin embargo los costos son elevados oscilan entre los € 995 - 595 euros de acuerdo a lo reportado en la *Liverpool Women's NHS Foundation Trust*. ⁽³⁶⁾ El costo de una biopsia endometrial y su análisis por inmunohistoquímica por el patólogo en nuestro medio es mucho más económico y accesible para las pacientes indicándonos si hay presencia de endometritis crónica y permitiéndonos dar un tratamiento oportuno con antibióticos de amplio espectro. La desventaja es que no se identifica el patógeno que ocasiona la endometritis como sucede en los test de Igenomix.

Comparando nuestros resultados con estudios previos, se observa una similitud en la prevalencia de endometritis crónica detectada por inmunohistoquímica. Existe gran variabilidad entre los diversos estudios en cuanto a la prevalencia de la endometritis crónica, con valores entre un 0,8 % hasta un 72% (Farooki et al. 1967/ Paavonen et al 1985). ⁽²⁹⁾ En nuestro caso la prevalencia de endometritis fue del 29.4% muy similar a los resultados de detección del Test ALICE. ⁽³⁰⁾ Nuestros hallazgos refuerzan esta prevalencia y destacan la necesidad de incluir la inmunohistoquímica como parte del protocolo diagnóstico en pacientes con sospecha clínica de endometritis crónica.



(Cicinelli et al., 2014) se identificó CE en el 30,3% de los pacientes con fallos repetidos de implantación en la FIV en nuestra población el antecedente de falla recurrente de la implantación en un 41.3%. (28)

A pesar de las fortalezas de este estudio, se deben considerar ciertas limitaciones ya que la información proporcionada es de un solo centro de fertilidad, los criterios de diagnóstico estándar globales para la endometritis crónica siguen sin estar definidos al igual que los tratamientos de elección, la muestra de estudio puede no ser representativa de la población general solo de nuestro centro de fertilidad. En este estudio, la CE se diagnosticó en función del hallazgo de 10 o más células plasmáticas CD138 o MUM 1 positivas por cada 10 campos de alta frecuencia utilizando muestras endometriales durante la fase lútea. Sin embargo, diferentes momentos de muestreo y criterios de diagnóstico pueden arrojar resultados diferentes dando una prevalencia aún más grande si utilizáramos los criterios de mayor o igual a 5 células plasmáticas. (2)

Es relevante señalar que la detección de CD138 y MUM1 podría variar en función de factores como la fase del ciclo menstrual, el tratamiento previo con antibióticos o antiinflamatorios, y la técnica de obtención de la biopsia endometrial. Por lo tanto, es fundamental estandarizar los criterios de muestreo y análisis inmunohistoquímico para optimizar la detección de esta patología. El tratamiento con antibióticos para la endometritis es una intervención prometedora. Sin embargo, debido a la falta de consenso sobre los antibióticos óptimos, dosis, vía de administración y la duración para el tratamiento es necesario un estudio controlado, aleatorizado y bien diseñado con criterios rígidos para evaluar el efecto del tratamiento. (37) Nosotros ofertamos tratamientos de amplio espectro para combatir los principales patógenos causantes de la endometritis crónica combinando formulaciones orales con medicamento intracavitario.

Nuestros hallazgos resaltan la importancia del uso de biomarcadores inmunohistoquímicos, como CD138 y MUM1, en la detección de endometritis crónica. La endometritis crónica es una condición inflamatoria del endometrio que, a menudo, pasa desapercibida en evaluaciones histológicas convencionales debido a la dificultad de identificar células plasmáticas en hematoxilina-eosina. Como menciona (Ziong et al.



2023) la expresión de CD138 ha demostrado ser una herramienta eficaz para la identificación de células plasmáticas en el endometrio, confirmando la presencia de inflamación crónica en pacientes con sintomatología compatible.

El marcador MUM1, si bien menos estudiado en la endometritis crónica, ha sido reportado en la diferenciación de células plasmáticas y en neoplasias hematológicas. Por lo que sugiere que ambos biomarcadores pueden ser utilizados de manera complementaria para mejorar la precisión diagnóstica de esta patología. (25)

La utilización de CD138 y MUM1 en la detección de endometritis crónica representa un avance significativo en el diagnóstico de esta patología, permitiendo una identificación más precisa de células plasmáticas en el endometrio. La implementación de estos biomarcadores en la práctica clínica podría mejorar el manejo y tratamiento de pacientes con trastornos reproductivos relacionados con inflamación endometrial.

CONCLUSIONES

La endometritis crónica es una entidad clínica de creciente interés en la ginecología y la medicina reproductiva debido a su impacto en la fertilidad, la implantación embrionaria y el éxito de las técnicas de reproducción asistida. Tradicionalmente, su diagnóstico ha sido un desafío, ya que los métodos histopatológicos convencionales presentan limitaciones en la identificación precisa de células plasmáticas en el endometrio. En este contexto, la inmunohistoquímica ha emergido como una herramienta clave para mejorar la detección de esta patología, con los marcadores CD138 y MUM1 desempeñando un papel fundamental en la confirmación de la presencia de células plasmáticas y, por ende, en el diagnóstico definitivo de la endometritis crónica.

Los hallazgos de este estudio demuestran que la prevalencia de la endometritis crónica puede estar subestimada cuando no practicamos la inmunohistoquímica de forma rutinaria y esto podría resultar en una prueba de embarazo negativa. La aplicación de CD138 y MUM1 mediante inmunohistoquímica permite una identificación más objetiva

y reproducible de las células plasmáticas y con ello proporcionar un tratamiento oportuno para favorecer los desenlaces reproductivos. Nuestro estudio refuerza la necesidad de incorporar estos biomarcadores en la práctica clínica rutinaria, especialmente en el contexto de la infertilidad de causa desconocida, abortos recurrentes y fallos de implantación. La identificación precisa de la endometritis crónica no solo optimiza el diagnóstico, sino que también tiene implicaciones terapéuticas directas, permitiendo la instauración de tratamientos dirigidos, como el uso de antibióticos y antiinflamatorios, que pueden mejorar la receptividad endometrial y los resultados reproductivos.

Además, el uso combinado de CD138 y MUM1 proporciona ventajas adicionales en la diferenciación de células plasmáticas frente a otras poblaciones celulares del estroma endometrial, minimizando la subjetividad diagnóstica de la histeroscopia y aumentando la fiabilidad del análisis histopatológico. Sin embargo, a pesar de los avances en la detección de la endometritis crónica, sigue siendo necesario continuar con estudios que correlacionen la carga inflamatoria, la respuesta al tratamiento y los desenlaces reproductivos, con el objetivo de establecer pautas diagnósticas y terapéuticas más estandarizadas y basadas en la evidencia.

En conclusión, la presente investigación aporta evidencia sobre la utilidad de la inmunohistoquímica en la detección de la endometritis crónica y subraya su importancia en la evaluación de mujeres con disfunción endometrial y alteraciones reproductivas. La inclusión de CD138 y MUM1 en los protocolos de diagnóstico de endometritis crónica podría representar un cambio en el enfoque clínico de esta patología, favoreciendo un abordaje más preciso, personalizado y basado en herramientas diagnósticas objetivas. En este sentido, futuras investigaciones deben centrarse en la estandarización de criterios de interpretación inmunohistoquímica, la validación de estrategias terapéuticas y la evaluación del impacto a largo plazo del tratamiento de la endometritis crónica en la salud reproductiva de las pacientes.



PROPUESTAS DE MEJORA

La endometritis crónica es una patología que impacta significativamente la salud reproductiva de las mujeres. Por lo que se plantean una serie de propuestas para mejorar la atención de la población afectada, centradas en la detección temprana, el acceso a diagnósticos precisos, la equidad en los tratamientos y la concienciación sobre esta condición.

1. Implementación de Programas de Detección Temprana: La detección precoz de la endometritis crónica es clave para prevenir sus efectos adversos en la salud reproductiva. Se propone la instauración de protocolos de cribado en mujeres con factores de riesgo, tales como infertilidad de causa desconocida, abortos recurrentes o dismenorrea crónica. Estos programas deben incluir la realización de biopsias endometriales con inmunohistoquímica para CD138 y MUM1 en centros de referencia.

2. Capacitación y Actualización del Personal Médico: El desconocimiento o la falta de formación específica sobre la endometritis crónica es una de las principales barreras para su diagnóstico adecuado. Por ello, se plantea la realización de programas de formación continua para ginecólogos, patólogos y especialistas en reproducción asistida. Estos programas deben enfocarse en la importancia del uso de inmunohistoquímica para CD138 y MUM1 en el diagnóstico diferencial, así como en la correlación entre la endometritis crónica y los fallos reproductivos. La implementación de cursos y talleres prácticos permitirá mejorar la precisión diagnóstica y fomentar un abordaje multidisciplinario en la atención de estas pacientes.

3. Acceso Equitativo a Pruebas Diagnósticas y Tratamientos: El acceso desigual a los métodos diagnósticos y terapéuticos constituye un obstáculo importante en la atención de la endometritis crónica. Se recomienda garantizar la disponibilidad de pruebas de inmunohistoquímica en hospitales públicos, asegurando que no sean exclusivas de clínicas privadas especializadas. Además, se debe promover la inclusión del tratamiento



de la endometritis crónica dentro de los programas de salud pública y la cobertura de seguros médicos, permitiendo que las pacientes accedan a antibióticos y terapias complementarias sin barreras económicas. Para ello, es necesario el diseño de políticas de salud que prioricen el tratamiento de patologías ginecológicas que impactan en la fertilidad y el bienestar de las mujeres.

4. Campañas de Concienciación y Educación para la Población: La falta de conocimiento sobre la endometritis crónica entre la población general contribuye a la tardanza en el diagnóstico y tratamiento. Por ello, es fundamental diseñar estrategias de comunicación que informen a las mujeres sobre los síntomas y consecuencias de esta patología. Se propone la creación de material educativo en clínicas de ginecología y reproducción asistida, así como la difusión de contenido en redes sociales, páginas web y medios de comunicación masiva. La educación en salud ginecológica debe incluir información sobre la importancia de acudir a controles periódicos y solicitar evaluaciones especializadas en caso de sospecha de endometritis crónica.

5. Estrategias de Prevención Primaria: Si bien la endometritis crónica puede tener diversas etiologías, se ha identificado una fuerte asociación con infecciones ginecológicas previas. En este sentido, es fundamental promover hábitos de salud sexual y reproductiva que contribuyan a la prevención de infecciones pélvicas, tales como el uso de métodos anticonceptivos de barrera y el acceso a tratamientos oportunos para infecciones de transmisión sexual. Además, se sugiere la implementación de controles ginecológicos regulares en mujeres con antecedentes de cirugías uterinas, partos complicados o procedimientos intrauterinos, a fin de identificar precozmente signos de inflamación endometrial persistente.

6. Desarrollo de Estudios Poblacionales y Epidemiológicos: Es necesario impulsar investigaciones a nivel nacional que permitan conocer con mayor precisión la prevalencia de la endometritis crónica en distintas poblaciones. Para ello, se recomienda la implementación de estudios epidemiológicos que incluyan el análisis de biopsias endometriales con inmunohistoquímica y la correlación de estos hallazgos con antecedentes clínicos y reproductivos. Además, se sugiere la creación de registros



clínicos nacionales que permitan evaluar la evolución de las pacientes diagnosticadas, así como la efectividad de distintos esquemas terapéuticos.

La aplicación de estas propuestas contribuiría significativamente a mejorar la atención de las pacientes con endometritis crónica, optimizando su diagnóstico y tratamiento, reduciendo el impacto en la fertilidad y favoreciendo un abordaje más equitativo en el acceso a los servicios de salud reproductiva.



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Li, Y., Xu, S., Yu, S., Huang, C., Lin, S., et al. (2021). Diagnosis of chronic endometritis: How many CD138 + cells/HTF in endometrial stroma affect pregnancy outcome of infertile women? *American Journal of Reproductive Immunology*, 85(5). <https://doi.org/10.1111/aji.13369>
2. Santoro, A., Travaglino, A., Inzani, F., Angelico, G., et al. (2023). The Role of Plasma Cells as a Marker of Chronic Endometritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomedicines*, 11(6), 1714. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11061714>
3. Li, Y., Xu, Y., Yu, S., Lin, S., et al. (2022). Chronic endometritis impairs embryo implantation in patients with repeated implantation failure: A retrospective study. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 61(6), 984–988. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2021.01.034>
4. Li, J., Li, X., Ding, J., Zhao, J., et al. (2023). “Analysis of pregnancy outcomes in patients with recurrent implantation failure complicated with chronic endometritis”. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1088586>
5. Cicinelli, E., Vitagliano, A., Kumar, A., Lasmar, R. B., et al. (2019). “Unified diagnostic criteria for chronic endometritis at fluid hysteroscopy: proposal and reliability evaluation through an international randomized-controlled observer study”. *Fertility and Sterility*, 112(1), 162-173.e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.03.004>
6. Armstrong, S. C., Showell, M., Stewart, E. A., Rebar, R. W., et al. (2017). Baseline anatomical assessment of the uterus and ovaries in infertile women: a systematic review of the evidence on which assessment methods are the safest and most effective in terms of improving fertility outcomes. *Human Reproduction Update*, 23(5), 533–547. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx019>
7. Cicinelli, E., Resta, L., Nicoletti, R., Zappimburgo, V., et al. (2005). Endometrial micropolyps at fluid hysteroscopy suggest the existence of chronic endometritis.



- Human Reproduction, 20(5), 1386–1389.
<https://doi.org/10.1093/humrep/deh779>
8. Marchand, G. J., Masoud, A. T., Ulibarri, H., Parise, J., et al. (2023). Effect of the decision to perform hysteroscopy on asymptomatic patients before undergoing assisted reproduction technologies—a systematic review and meta-analysis. *AJOG Global Reports*, 3(2), 100178.
<https://doi.org/10.1016/j.xagr.2023.100178>
 9. Cimadomo, D., Craciunas, L., Vermeulen, N., Vomstein, K., et al. (2021). Definition, diagnostic and therapeutic options in recurrent implantation failure: an international survey of clinicians and embryologists. *Human Reproduction*, 36(2), 305–317. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa317>
 10. Cicinelli, E., Matteo, M., Tinelli, R., Lepera, A., et al. (2015). Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Human Reproduction*, 30(2), 323–330.
<https://doi.org/10.1093/humrep/deu292>
 11. Stamenov, G. S., Vitale, S. G., della Corte, L., Vilos, G. A., et al. (2022). Hysteroscopy and female infertility: a fresh look to a busy corner. *Human Fertility*, 25(3), 430–446. <https://doi.org/10.1080/14647273.2020.1851399>
 12. Cimadomo, D., Rienzi, L., Conforti, A., Forman, E., et al. (2023). Opening the black box: ¿why do euploid blastocysts fail to implant? A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 29(5), 570–633.
<https://doi.org/10.1093/humupd/dmad010>
 13. Kasius, J. C., Fatemi, H. M., Bourgain, C., Sie-Go, D. M. D. S., et al. (2011). The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *Fertility and Sterility*, 96(6), 1451–1456. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.09.039>
 14. Kamath, M. S., Bosteels, J., D'Hooghe, T. M., Seshadri, S., Weyers, S., Mol, B. W. J., Broekmans, F. J., & Sunkara, S. K. (2019). Screening hysteroscopy in subfertile women and women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019(4).
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD012856.pub2>

15. Marín Montes A. Endometritis crónica y reproducción: revisión de la literatura. RIF [Internet]. 28 de febrero de 2021 [citado 4 de octubre de 2023];38(1 enero-febrero-marzo). Disponible en:
<https://www.revistafertilidad.com/index.php/rif/article/view/12>
16. McQueen, D. B., Maniar, K. P., Hutchinson, A., Confino, R., et al. (2021). Redefining chronic endometritis: the importance of endometrial stromal changes. *Fertility and Sterility*, 116(3), 855–861.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.04.036>
17. Vitagliano, A., Saccardi, C., Noventa, M., di Spiezio Sardo, et al. (2018). “Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis”. *Fertility and Sterility*, 110(1), 103-112.e1.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.03.017>
18. Tersoglio, A. E., Salatino, D. R., Reinchisi, G., Gonzalez, A., et al. (2015). Repeated implantation failure in oocyte donation. What to do to improve the endometrial receptivity? *JBRA Assisted Reproduction*, 19(2).
<https://doi.org/10.5935/1518-0557.20150012>
19. Kitaya, K., Matsubayashi, H., Takaya, Y., Nishiyama, R., et al. (2017). “Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure”. *American Journal of Reproductive Immunology*, 78(5). <https://doi.org/10.1111/aji.12719>
20. Greenwood, S. M., & Moran, J. J. (1981). Chronic endometritis: morphologic and clinical observations. *Obstetrics and gynecology*, 58(2), 176–184.
21. Bayer-Garner, I. B., & Korourian, S. (2001). Plasma Cells in Chronic Endometritis are Easily Identified When Stained with Syndecan-1. *Modern Pathology*, 14(9), 877–879. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3880405>
22. Kitaya, K. (2011). Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages. *Fertility and Sterility*, 95(3), 1156–1158.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.09.061>
23. Disep, B., Innes, B. A., Cochrane, H. R., Tijani, S., et al. (2004). Immunohistochemical characterization of endometrial leucocytes in

- endometritis. *Histopathology*, 45(6), 625–632. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2004.02052.x>
24. Cicinelli, E., Haimovich, S., de Ziegler, D., Raz, N., et al (2022). MUM-1 immunohistochemistry has high accuracy and reliability in the diagnosis of chronic endometritis: a multi-centre comparative study with CD-138 immunostaining. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 39(1), 219–226. <https://doi.org/10.1007/s10815-021-02356-1>
25. Xiong, Z., Zhang, W., Liu, S., Liu, K., et al. (2023). The combination of CD138/MUM1 dual-staining and artificial intelligence for plasma cell counting in the diagnosis of chronic endometritis. *American Journal of Reproductive Immunology*, 89(3). <https://doi.org/10.1111/aji.13671>
26. Radzinsky, V. E., Kostin, I. N., Petrov, Yu. A., Polina, M. L., et al (2017). “Diagnostic significance of chronic endometritis macrotypes differentiation among women with reproductive losses”. *Gynecological Endocrinology*, 33(sup1), 36–40. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1399697>
27. Zeng, S., Liu, X., Liu, D., & Song, W. (2022). “Research update for the immune microenvironment of chronic endometritis”. *Journal of Reproductive Immunology*, 152, 103637. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2022.103637>
28. Cicinelli, E., Matteo, M., Tinelli, R., Lepera, A., et al. (2015). Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Human Reproduction*, 30(2), 323–330. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu292>
29. Marín Montes A. Endometritis crónica y reproducción: revisión de la literatura. RIF [Internet]. 28 de febrero de 2021 [citado 12 de febrero de 2025];38(1 enero-febrero-marzo). Disponible en: <https://revistafertilidad.com/index.php/rif/article/view/12>
30. Parks, R. N., Kim, C. J., Al-Safi, Z. A., Armstrong, A. A., et al. (2019). Multiple Myeloma 1 Transcription Factor Is Superior to CD138 as a Marker of Plasma Cells in Endometrium. *International Journal of Surgical Pathology*, 27(4), 372–379. <https://doi.org/10.1177/1066896918814307>

31. Gay, C., Hamdaoui, N., Pauly, V., Rojat Habib, et al. (2021). "Impact of antibiotic treatment for chronic endometritis on unexplained recurrent pregnancy loss". *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 50(5), 102034. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.102034>
32. Pantos, K., Simopoulou, M., Maziotis, E., Rapani, A., et al. (2021). "Introducing intrauterine antibiotic infusion as a novel approach in effectively treating chronic endometritis and restoring reproductive dynamics: a randomized pilot study". *Scientific Reports*, 11(1), 15581. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95072-w>
33. Ma, N., Li, J., Zhang, J., Jin, Y., et al. (2023). "Combined oral antibiotics and intrauterine perfusion can improve in vitro fertilization and embryo transfer pregnancy outcomes in patients with chronic endometritis and repeated embryo implantation failure". *BMC Women's Health*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02443-8>
34. Nomiya, M., Yamasaki, F., Tokunaga, M., Ohbuchi, Y., et al. (2021). Endometrial polyps with increased plasma cells are associated with chronic endometritis in infertility patients: Hysteroscopic findings and post-polypectomy pregnancy rates. *Reproductive Medicine and Biology*, 20(4), 494–504. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12394>
35. Manual EndomeTRIO Una visión completa de la salud endometrial, 2024. https://www.igenomix.es/wpcontent/uploads/sites/5/2024/07/SPA_L_I_ERA_013_ES_v2.0-Manual-endomeTRIO-Spanish-version.pdf
36. Endometrial receptivity (ERA), Endometrial Microbiome (EMMA) and Analysis of Chronic Endometritis (ALICE) Information Leaflet. Available at: <https://www.liverpoolwomens.nhs.uk/media/4468/era-emma-alice-leaflet.pdf> (Accessed: 06 February 2025).
37. Jwa, S. C., Kuroda, K., Shirasawa, H., Harada, M., Osuga, Y., & Yamada, M. (2024). Variation in diagnostic methods, criteria, and treatment for chronic endometritis: A nationwide survey in Japan. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. <https://doi.org/10.1111/jog.16051>



ANEXOS

Anexo 1. Consentimiento



CONSENTIMIENTO PARA PROCEDIMIENTO BIOPSIA DE ENDOMETRIO CON INMUNOHISTOQUIMICA PARA CD138 Y MUM1.

Por medio de la presente hacemos constar que autorizamos al Dr. (Dres.) _____ y a su grupo de colaboradores Centro de Fertilidad de Chihuahua S.A. de C.V. a que me practiquen el procedimiento de Biopsia de endometrio con inmunohistoquímica para CD138 y MUM1, para el cual será en Gestare Star Médica Chihuahua y en Patología e Inmunohistoquímica de Chihuahua, S. C.

El procedimiento se realizará mediante el uso de una cánula endocervical para obtener una muestra del interior de la cavidad uterina y posterior su envío a estudio histopatológico e Inmunohistoquímico, según sea el caso y a determinación del médico; en la inteligencia de que dicha explicación es enunciativa mas no limitativa y que por tanto expresamente aceptamos cualquier riesgo inherente al procedimiento y renunciamos a cualquier acción legal, de tipo penal, civil o de cualquier otra índole.

Aceptamos que se nos ha explicado y hemos entendido el procedimiento que se va a realizar, así como sus alcances y limitaciones; habiendo sido informados y estando conformes de que la posibilidad de éxito es variable.

Igualmente aceptamos que se nos han sido explicados los posibles riesgos y complicaciones como pueden ser sangrado, trombosis, lesión órgano vecino e infección entre otras relacionadas con el procedimiento, en la inteligencia de que dicha explicación es enunciativa, mas no limitativa y que por tanto expresamente aceptamos cualquier riesgo, inherente al procedimiento y renunciamos a cualquier acción legal, de tipo penal, civil o de cualquier índole, relacionada con los resultados, liberando al Dr. (Dres.) _____, al Centro y a sus colaboradores de cualquier responsabilidad legal, penal, civil o de cualquier otra que pudiera resultar.

Chihuahua, Chih. A _____ de _____ de 202__

Sra.

Sr.

Testigo

Testigo

Centro de Fertilidad de Chihuahua S. A. de C. V.
RFC CFC210813930 / Periférico de la Juventud 6103 Interior 1109 / Saucito
C.P. 31110 / Chihuahua, Chih. / Tel 614-411-1155

Anexo 2. Carta aceptación protocolo investigación



Gestare | **Star Médica**
FERTILIDAD | GINECOLOGÍA | OBSTETRICIA

7 DE AGOSTO DEL 2023
CHIHUAHUA, CHIHUAHUA
ASUNTO: CARTA DE ACEPTACIÓN TEMA PROTOCOLO INVESTIGACIÓN

DRA VANESSA MONSERRATH GARCIA CARRILLO
RESIDENTE DE BIOLOGIA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA DEL PRIMER AÑO

PRESENTE. -

Por medio de la presente me complace informar que hemos aceptado la solicitud de protocolo de investigación de la *Dra. Vanessa Monserrath Garcia Carrillo* residente de primer año de la especialidad de Biología de la Reproducción Humana titulado **"PREVALENCIA DE ENDOMETRITIS CRÓNICA MEDIANTE LA EXPRESIÓN DE CD138 Y MUM1 POR INMUNOHISTOQUÍMICA"**.

Sin más por el momento se expide la presente para los fines que a la interesada convengan.

ATENTAMENTE

DR. JAIME ARTURO ESCÁRCEGA PRECIADO
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA