

Endometritis crónica y reproducción: revisión de la literatura chronic endometritis and reproduction: literature review

Marín-Montes, A¹; Azcárraga-Sapena, A²; Martínez-Massa A³, Abril-Pérez, J⁴; González-Timoneda, M⁴; Cortés-Sierra, L⁴.

¹Servicio de Ginecología, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia.

²Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital de Manises, Valencia.

³Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital de Sagunto, Valencia.

⁴Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico Universitario, Valencia.

RESUMEN

Objetivos: Actualización y revisión de la literatura sobre la etiología, fisiopatología, epidemiología, métodos diagnósticos y tratamiento de la endometritis crónica, así como su influencia en el campo de la reproducción.

Métodos: Revisión de la literatura disponible publicada desde enero de 1981 hasta agosto de 2019, a través de las bases de datos electrónicas "Pubmed/Medline" y "The Web of Science".

Resultados: La endometritis crónica es una entidad mayoritariamente asintomática, causada por diversos patógenos bacterianos presentes en la cavidad uterina. Se han datado prevalencias en mujeres infértiles de hasta un 57 %, siendo en los casos de fallo de implantación de repetición y aborto recurrente de hasta un 66 y 68 %, respectivamente. El diagnóstico se basa en la detección histológica, inmunohistoquímica e histeroscópica de células plasmáticas y/u otros signos de inflamación crónica, si bien no existen criterios unificados y universales. Métodos basados en la biología molecular se abren paso como nuevas técnicas diagnósticas precisas. El tratamiento antibiótico de la endometritis crónica consigue altas tasas de curación y una mejoría en las tasas de éxito reproductivas. Algunas formas novedosas de tratamiento se postulan como posibles opciones en aquellos casos de resistencia o fracaso.

Conclusión: La endometritis crónica es una patología prevalente, asociada a un pronóstico reproductivo desfavorable y cuyo tratamiento parece mejorar los resultados y tasas de éxito. El estudio de las relaciones entre los diferentes microorganismos presentes en la cavidad uterina, así como procedimientos diagnósticos y terapéuticos novedosos, conforman algunos de los avances en el estudio de esta patología.

(Rev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2021; 38; © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana)

Palabras clave : *Endometritis crónica, infertilidad, fallo de implantación de repetición, aborto recurrente.*

Aceptado:28/2/21

Correspondencia:Antonio Marín Montes.

E-mail: toni.marin.montes@gmail.com

SOLICITUD REIMPRESIÓN: Email: fertilidad@editorialmedica.com

SUMMARY

Objectives: To update and review the state of the art on the etiology, pathophysiology, epidemiology, diagnostic methods, and treatment of chronic endometritis, as well as its influence in the field of reproduction.

Methods: Review of the available literature published from January 1981 to August 2019, through the electronic databases 'Pubmed / Medline' and 'The Web of Science'.

Results: Chronic endometritis is a mostly asymptomatic entity, caused by various bacterial pathogens present in the uterine cavity. Prevalences have been dated in infertile women of up to 57%, being in cases of repetition implantation failure and recurrent abortion of up to 66 and 68%, respectively. The diagnosis is based on the histological, immunohistochemical and hysteroscopic detection of plasma cells and / or other signs of chronic inflammation, although there are no universal and unified criteria. Molecular biology-based methods are making their way as precise new diagnostic techniques. Antibiotic treatment of chronic endometritis achieves high cure rates and improved reproductive success rates. Some novel forms of treatment are postulated as possible options in those cases of resistance or failure.

Conclusion: Chronic endometritis is a prevalent pathology, associated with an unfavorable reproductive prognosis and whose treatment seems to improve the results and success rates. The study of the relationships between the different microorganisms present in the uterine cavity, as well as novel diagnostic and therapeutic procedures, make up some of the advances in the study of this pathology.

(Rev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2021; 38; © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana)

Key Words: *Chronic endometritis, infertility, repeated implantation failure, recurrent miscarriage.*

INTRODUCCIÓN

La endometritis crónica (EC) es una patología caracterizada por la infiltración de células plasmáticas en el estroma endometrial (1). Se trata, por tanto, de un proceso inflamatorio crónico, continuo, de la mucosa endometrial, y que en la mayoría de ocasiones cursa de manera silente (2). Se atribuye fundamentalmente a la presencia de patógenos bacterianos en la cavidad uterina, como *Enterococcus*, *Mycoplasma* o *Ureaplasma* (3). Tradicionalmente, el diagnóstico se ha basado en el análisis histológico endometrial, con la demostración de la presencia de células plasmáticas, apoyándose o no en técnicas de inmunohistoquímica; hallazgos histeroscópicos como la presencia de micropólipos o edema estromal y en el cultivo microbiano (4). Tras un tratamiento antibiótico oral, en la mayoría de ocasiones con Doxiciclina, se consiguen altas tasas de curación, siendo necesaria tras el mismo una biopsia de confirmación (5).

Desde hace algunos años la EC ha sido sugerida como causante de efectos adversos relacionados con la fertilidad, tales como fallo de implantación de repetición o abortos recurrentes (6, 7). A pesar de ser un problema conocido y atribuido a menores tasas de éxito, tanto en reproducción asistida como en gestaciones espontáneas, existe mucha controversia a la hora de estimar la prevalencia de esta patología, así como el porcentaje de casos de fallo de implantación de repetición o abortos recurrentes de los cuales es responsable. Todos estos hechos, unidos a la dificultad diag-

nóstica que plantea una patología asintomática que no cuenta con hallazgos clínicos o ecográficos característicos; la inespecificidad de los hallazgos histológicos y la aparición de nuevos métodos moleculares diagnósticos, convierten a la EC en uno de los temas de mayor interés actual en el campo de la reproducción.

El objetivo de esta revisión es la actualización en los conocimientos acerca de la EC, con especial interés en la revisión de artículos acerca de su etiología y epidemiología, nuevos métodos diagnósticos, influencia en la fertilidad, tratamientos disponibles y manejo de una patología que, cada vez con mayor frecuencia, supone un reto para ginecólogos y especialistas en reproducción.

ETIOLOGÍA

Diversos estudios muestran que el tratamiento antibiótico es efectivo contra la EC (7, 8), lo que nos lleva a pensar en la existencia de microorganismos en la cavidad uterina causantes de esta patología. Atrás queda el concepto de esterilidad de la cavidad uterina (9), mantenido durante muchos años, tras haberse demostrado la presencia de microorganismos en la cavidad endometrial en mujeres jóvenes y asintomáticas (10, 11).

Los microorganismos más comúnmente asociados a EC son *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Corynebacterium spp.*, *Klebsella*

pneumonie, Mycoplasma spp., Ureaplasma spp., Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae y Gardnerella vaginalis (12). No existe consenso a la hora de decidir cuál o cuáles de estos microorganismos es el más frecuente asociado a EC, además de que sería necesario precisar si se trata de mujeres asintomáticas, infertilidad, fallo de implantación de repetición, etc. En un estudio comparativo entre métodos diagnósticos de EC en mujeres infértiles asintomáticas, Moreno et al encontraron *Streptococcus spp.* como patógeno más frecuente (47 %), seguido de *Enterococcus spp.* (15 %) y *E. coli* (12 %) (12). Estos datos son similares a los obtenidos por Cicinelli et al en mujeres con EC sometidas a histeroscopia por diferentes indicaciones (4). Kitaya et al, en un estudio comparativo entre mujeres infértiles con/sin EC y fallo de implantación de repetición, encontraron algunas especies microbianas en mayor proporción en el grupo EC con respecto al grupo no EC, como *Corynebacterium spp.* y *Mycoplasma hominis* (5).

Chlamydia trachomatis y *Neisseria gonorrhoeae*, dos patógenos frecuentemente asociados a enfermedad inflamatoria pélvica y endometritis aguda, presentan una baja tasa de detección en pacientes con EC (4, 12, 13). Este hecho supone que la teoría de la infección cervico-vaginal ascendente probablemente no explique la causa de EC. Cicinelli et al encontraron únicamente un 33 % de correlación entre especies bacterianas obtenidas tras cultivo de tejido endometrial y secreción vaginal (3).

Algunos estudios han descrito *Mycobacterium tuberculosis* como agente etiológico de EC. Kumar et al demostraron que la endometritis crónica granulomatosa es un hallazgo frecuente en algunos países en mujeres infértiles, con alteraciones menstruales y dolor pélvico crónico (14).

Lactobacillus spp. se ha perfilado como especie dominante en la cavidad endometrial y vaginal en mujeres sanas (15, 16). Esto es, en parte, debido al desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas moleculares, basadas en la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, amplificación y secuenciación del gen 16S rRNA de las bacterias que con mayor frecuencia se han asociado a EC (12, 15, 17). Han sido hallados menores porcentajes de *Lactobacillus* en muestras positivas para EC (12), lo que, unido a la presencia de otras bacterias en la cavidad endometrial en mujeres sanas asintomáticas, puede significar que la disbiosis o desequilibrio microbiano de la microbiota es la responsable de la aparición de esta patología. No obstante, se requieren futuros estudios para esclarecer de qué manera la interacción entre los diversos microorganismos conduce a la aparición de EC.

No existen estudios que muestren una clara asociación entre EC e infecciones virales. Algunos estudios muestran una

posible relación entre la EC y el virus de la inmunodeficiencia humana (18). Se han reportado casos de endometritis puerperal relacionados con la presencia de virus de la familia *Herpesviridae* (19).

FISIOPATOLOGÍA

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 proinflamatorias, 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 (20).

En la EC, los linfocitos B, que residen principalmente en la capa basal (21), 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 (22). Kitaya et al describió que el microambiente local aberrante, posiblemente causado por una infección bacteriana, propicia la extravasación de células B en la EC (22).

El 66 % de la subpoblación de linfocitos T en el endometrio son células CD8+ (21). 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 (-) (23). 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 (23). Matteo et al hallaron una disminución de células NK CD56^{bright} CD16 (-) con aumento de células CD3 (+) en pacientes afectas de EC (24), 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 (25). 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 (26). Este hecho su-

pone, de nuevo, una alteración en la receptividad endometrial, implantación y consecución por tanto de la gestación.

EPIDEMIOLOGÍA

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% (27, 28). 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 (28). Un metaanálisis estimó la prevalencia de EC en un 8 % en mujeres sometidas a estudio histológico mediante biopsia endometrial (29).

La prevalencia de la EC en mujeres infértiles se ha estimado entre un 2,8-40 %, llegando, en algunas publicaciones, hasta un 57% (8, 13, 24, 30-32). En pacientes con fallo de implantación de repetición se ha documentado una prevalencia que se sitúa entre el 13 % y el 67 % (33, 34). Bouet et al hallaron una prevalencia del 14 % (35), mientras que Cicinelli et al, en un estudio sobre EC en pacientes con fallo de implantación de repetición y tasa de éxito en fecundación in vitro tras terapia antibiótica, dataron una prevalencia del 66 % (7). Es también conocida la relación entre la EC y abortos de repetición. Se ha encontrado una prevalencia en estas pacientes que se sitúa entre el 9 y el 68 % (7, 36, 37).

Estas altas prevalencias sitúan a la EC como una entidad que debe ser siempre considerada a la hora de iniciar un estudio de fertilidad, especialmente, y como se ha comentado, en aquellos casos de abortos recurrentes o fallo de implantación reiterado.

ASPECTOS CLÍNICOS

Endometritis suele ser sinónimo de endometritis aguda, caracterizada por la presencia de síntomas típicamente asociados a enfermedad inflamatoria pélvica, y que aparecen en pacientes con historial de dolor abdominal, fiebre o leucocitosis. Al contrario que la endometritis aguda, la EC suele cursar asintomática, si bien puede acompañarse de algunos síntomas como leucorrea, dolor pélvico crónico, metrorragia disfuncional o dispareunia (38). Se han reportado alteraciones en la contractilidad uterina en la fase lútea en mujeres con EC, lo que puede explicar algunos de estos síntomas como el dolor pélvico o metrorragia (39).

Los pólipos endometriales, los miomas submucosos o la hiperplasia endometrial han sido asociados con la aparición de EC (40). La multiparidad, historial de abortos de repetición, parto prematuro y parto por cesárea han sido también descritos como factores de riesgo de EC (1).

El uso continuo de dispositivos intrauterinos (DIUs) se ha relacionado con la EC. Su presencia supone la acumulación progresiva de células plasmáticas, que se mantiene hasta incluso después de su retirada (41). Cicinelli et al describieron una alta prevalencia de EC en mujeres afectas de endometriosis (42) (42 % mediante diagnóstico histeroscópico y 38 % mediante diagnóstico histológico). A pesar de que no puede establecerse una relación causa-efecto directa entre EC y endometriosis, se encuentran alteraciones paracrinas e inmunológicas similares entre ambas, por lo que debe haber un factor predisponente común. Dada la alta prevalencia encontrada, la presencia de EC debe ser descartada en mujeres sintomáticas afectas de endometriosis (42). En la EC se ha objetivado un patrón de contractibilidad uterina alterado durante las diferentes fases del ciclo menstrual (39). Se produce, durante la menstruación, un descenso de las contracciones anterógradas subendometriales, lo que dificulta el vaciado y puede facilitar el flujo retrógrado a través de las trompas de Falopio. Esta situación podría propiciar el desarrollo de endometriosis (43).

Es un hecho factible que la endometritis aguda desemboque en EC, sin embargo, la relación entre estas dos entidades no ha sido descrita y permanece desconocida, por lo que deben considerarse como patologías independientes.

DIAGNÓSTICO

El carácter asintomático de la EC la convierte en una patología que suele pasar inadvertida. Kitaya et al estudiaron de manera retrospectiva los síntomas ginecológicos en pacientes diagnosticadas de manera accidental de EC, mediante examen histológico, tras histerectomía por patología pélvica benigna (1). El síntoma más frecuente encontrado fue el sangrado uterino anormal, si bien no es sensible ni específico para EC (1). Los marcadores analíticos como leucocitosis o la proteína C reactiva tampoco son útiles para predecir la presencia de EC. Por tanto, la sintomatología no será de ayuda a la hora del diagnóstico de EC.

Diagnóstico Histológico

El diagnóstico histológico se basa en la identificación de células plasmáticas en el estroma endometrial (38, 44), constituyendo el gold-standard. Las células plasmáticas son, habitualmente, voluminosas, de citoplasma basófilo y núcleo excéntrico, con heterocromatina dispuesta en una característica forma de "rueda de carro". Otro criterio utilizado para el diagnóstico es el cambio fusocelular del estroma, observándose estas células del estroma más alargadas, y que suele acompañarse de la presencia de células plasmáticas. También pueden objetivarse cambios arquitecturales en las glándulas o alteraciones en las células epiteliales (44).

No existen criterios estandarizados para el diagnóstico histológico de la EC, y existen algunas limitaciones y controversias. Primeramente, aunque la EC se defina como la presencia de células plasmáticas en el estroma endometrial, es posible encontrar dichas células en mujeres sanas sin estar asociadas a ningún proceso inflamatorio. Además, algunos autores consideran el hallazgo de una célula plasmática suficiente para el diagnóstico, otros el hallazgo de dos o más, y otros, al menos cinco (1, 45, 46). Otra limitación correspondería a la calidad de la muestra a estudio. Este hecho puede influir de manera significativa en el diagnóstico, sobre todo en el caso de muestras tomadas mediante biopsia por aspiración, ya que suelen ser poco representativas y mostrar únicamente tiras de epitelio superficial de endometrio, por lo que no puede visualizarse el estroma endometrial ni el tipo de infiltrado que hay en él. Kitaya et al únicamente encontraron células plasmáticas en la capa basal endometrial en un 15 % de las muestras estudiadas (1). Finalmente, la EC puede encontrarse en todo el endometrio o solamente en una parte del mismo, por lo que, según la zona de la cual se hayan obtenido las muestras, podrá objetivarse o no la presencia de células plasmáticas (1).

Una de las tinciones más comúnmente usadas es la Hematoxilina-Eosina, que suele ser suficiente para confirmar los hallazgos patológicos. Sin embargo, suelen presentarse dificultades, incluso para los patólogos experimentados, debido a que las células plasmáticas pueden simular la apariencia de fibroblastos estromales o leucocitos mononucleares residentes en el endometrio. Igualmente, en la fase secretora endometrial, se producen cambios edematosos en la superficie y un aumento de la densidad celular estromal, lo que interfiere con la identificación de células plasmáticas estromales (1, 47, 48). Será, por tanto, importante para el investigador conocer el momento de la fase menstrual en la que se obtuvo la muestra.

Debido a los anteriores condicionantes descritos, se introdujo la inmunohistoquímica como técnica más precisa para el diagnóstico de EC, en concreto el marcador CD138, también conocido como Syndecan-1 (49). Se trata de un antígeno proteico transmembrana, formado por una proteína de 30.5 kDa y cinco glucosaminglucanos (49). Se expresa principalmente en células plasmáticas maduras y en células de la piel (50). Diversos trabajos lo sitúan como método de mayor confianza que las tinciones habituales para la detección de células plasmáticas. Los estudios de McQueen et al encontraron una mayor tasa de detección de EC mediante el uso de CD138 (56 %) comparada con las tinciones habituales o el reconocimiento morfológico de células plasmáticas (13 %) (46). Kitaya et al calcularon la variabilidad

interobservador e intraobservador en la detección microscópica de células plasmáticas del estroma endometrial en muestras de EC mediante tinciones habituales y mediante detección inmunohistoquímica (51). Mientras que en aquellas muestras tratadas mediante tinciones usuales los examinadores más inexpertos eran incapaces de evaluar morfológicamente la presencia de células plasmáticas, estos eran capaces de identificar fácilmente aquellas células plasmáticas tratadas con CD138. Los autores sitúan un porcentaje de coincidencia interobservador del 96 %, y de un 93 % intraobservador, mientras que con el uso de tinciones habituales, se sitúan en un 68 y 47 %, respectivamente (51). No obstante, no existe una técnica inmunohistoquímica estandarizada, y los resultados pueden variar en función del tipo y la duración de la recuperación del antígeno, dilución y selección del anticuerpo, tiempo de incubación, grosor del tejido de la sección estudiada o el número de secciones examinadas (52, 53). A pesar de esto, estas técnicas han demostrado ser una herramienta útil en el diagnóstico de EC.

Las diferencias entre criterios diagnósticos pueden explicar la enorme variabilidad en cuanto a la prevalencia de EC comentada anteriormente. Por tanto, será importante definir en el futuro los criterios en el diagnóstico histológico e inmunohistoquímico de EC, que permitan establecer unos estándares universalmente aceptados basados en la evidencia científica (52, 53).

DIAGNÓSTICO HISTEROSCÓPICO

Mediante la histeroscopia, gracias a la visualización de la cavidad uterina, se pueden identificar visualmente algunos signos de inflamación crónica, así como proceder a la toma de biopsias dirigidas para estudio histopatológico. Los micropólipos endometriales constituyen uno de los hallazgos más característicos de EC (54). Se trata de pequeñas protrusiones vascularizadas de aproximadamente 1-2 mm de diámetro que surgen de la superficie endometrial. Estos micropólipos no pueden observarse mediante ecografía, histerosonografía o histerosalpingografía. La detección de micropólipos es sencilla incluso para principiantes, y se considera aplicable a la práctica clínica. En 96 casos de micropólipos diagnosticados mediante histeroscopia, Cicinelli et al hallaron un 94 % de coincidencia con los hallazgos histológicos para el diagnóstico de EC (54). Otros hallazgos asociados a EC son el edema estromal o la hiperemia epitelial focal o difusa con glándulas prominentes (54-56). Sin embargo, estos hallazgos pueden estar sujetos a otras condiciones fisiopatológicas o ligados a inflamación crónica de causa no infecciosa de la cavidad uterina (12).

La histeroscopia constituye un método operador-depen-

diente, por tanto su sensibilidad y especificidad están íntimamente unidas a la experiencia del histeroscopista que lleve a cabo la prueba.

En un estudio acerca del diagnóstico de EC mediante histeroscopia, Cicinelli et al encontraron 158 pacientes afectas de EC basados en la presencia de hiperemia y edema, de las cuales 61 también presentaban micropólipos. Mediante histología, se diagnosticaron 101 pacientes de EC (64 % de los casos positivos por histeroscopia) y 9 casos adicionales no diagnosticados previamente. La combinación de hiperemia, edema y micropólipos presentaba unos valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo (VPN) del 55 %, 100 %, 98 % y 95 %, respectivamente, con una precisión diagnóstica del 93 % (30). Otros trabajos han reportado datos de sensibilidad y precisión diagnóstica menores (12, 57, 58). En un estudio retrospectivo de cohortes de 2019, Song et al muestran unos datos de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del 59 %, 70 %, 42 % y 83 %, con una precisión diagnóstica del 67 %. Los autores concluyen que, aunque la histeroscopia es de utilidad en el diagnóstico de la EC, no debe utilizarse como método de elección en sustitución del examen histológico (59).

Recientemente, el Grupo de Trabajo Internacional para la Estandarización del Diagnóstico de Endometritis Crónica ha publicado una revisión sistemática de estudios que evalúan la precisión diagnóstica de la histeroscopia en la EC, y ha definido una propuesta de criterios histeroscópicos diagnósticos (60): 1) Aspecto en fresa: áreas extensas de endometrio hiperémico con punteado blanquecino central. 2) Hiperemia focal: pequeñas áreas de endometrio hiperémico. 3) Manchas hemorrágicas: áreas rojas focales de bordes irregulares posiblemente en continuidad con los capilares. 4) Micropólipos: pequeñas proyecciones endometriales <1 mm con un eje vascular conectivo distinto, distribuidos en áreas focales o en la totalidad de la superficie endometrial. 5) Aspecto grueso y pálido del endometrio durante la fase folicular debido al edema estromal (se trata de un hallazgo normal en fase secretora). Los autores llevaron a cabo un estudio observacional randomizado para evaluar la reproducibilidad de estos criterios entre un número de participantes pertenecientes al colectivo profesional, encontrándose un impacto positivo de dichos criterios en la habilidad de los participantes para reconocer la EC (60). Las figuras 1, 2 y 3 muestran algunos de los aspectos comentados anteriormente.

La histeroscopia es la única técnica diagnóstica de EC disponible para los ginecólogos, y que juega un papel muy importante en la evaluación de la cavidad uterina en casos de sangrado uterino anormal, infertilidad, fallo de implantación de repetición o sospecha de lesiones intrauterinas como pó-

FIGURA 1



FIGURA 2

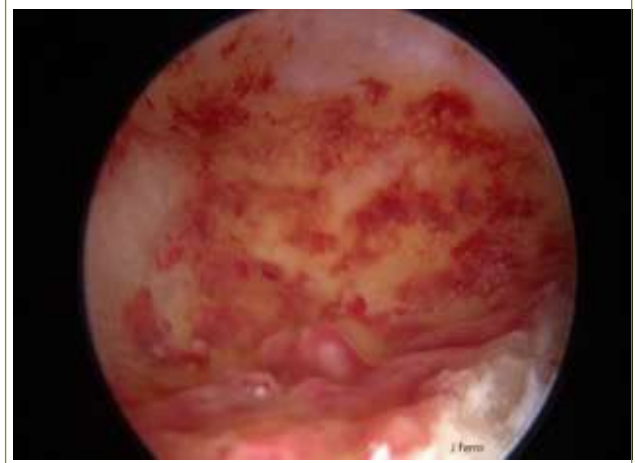
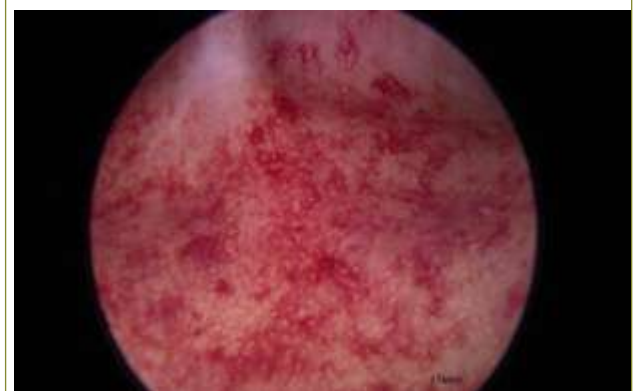


FIGURA 3



lipos o miomas submucosos. Dado que la EC a menudo co-existe con alguna de estas entidades, la histeroscopia puede brindar la primera sospecha para su diagnóstico (61, 62).

Cultivo Microbiano

La identificación de diversos patógenos endometriales mediante cultivo microbiano es el único método que proporciona información objetiva para llevar a cabo una terapia dirigida (12, 63). Esto ha propiciado mejoras en los resultados reproductivos en aquellas pacientes con fallo de implantación de repetición o aborto recurrente (7). Sin embargo, presenta algunas limitaciones, ya que no todos los microorganismos son cultivables (63).

Biología Molecular: Nuevas Técnicas en el Diagnóstico de la Endometritis Crónica

En los últimos años, nuevos métodos moleculares de diagnóstico han supuesto un auténtico avance en la detección y caracterización de microorganismos en diversos campos científicos (64). Tanto la histología como la histeroscopia presentan un componente importante de subjetividad, y se basan en la interpretación de los hallazgos por parte del patólogo o del endoscopista (12, 53). Además, no son capaces de identificar el agente etiológico responsable de la EC, al contrario que el cultivo microbiano; no obstante, algunas bacterias causantes de EC no pueden ser cultivadas, como es el caso de *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma spp.*, *Neisseria gonorrhoeae* o *Chlamydia trachomatis* (12, 65).

Moreno et al, basados en técnicas diagnósticas moleculares, encontraron que, en aquellos casos en los que la microbiota uterina estaba dominada por especies no-lactobacillus, disminuían las tasas de implantación o recién nacido vivo (15, 63). Frasiak et al estudiaron la microbiota endometrial en el mismo momento en el que se procedía a la transferencia embrionaria, mediante la secuenciación de la subunidad ribosomal 16S, hallando *Lactobacillus* como representante mayoritario (66).

Recientemente, el grupo de Moreno ha llevado a cabo un estudio comparativo para determinar la precisión diagnóstica de los métodos basados en la biología molecular comparado con los métodos tradicionales (histología, histeroscopia y cultivo microbiano), mediante la evaluación de los nueve patógenos más frecuentemente asociados a la EC y basados en la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real y la amplificación y secuenciación del gen 16S rRNA de dichas bacterias, arrojando unos resultados de concordancia entre ambos grupos del 77 %, con una sensibilidad del 75 % y una especificidad del 100% (12). Se trata de un método que puede cuantificar pequeñas cantidades de DNA bacteriano, en lugar de bacterias vivas, por lo que es válido para muestras congeladas o procesadas.

Por tanto, estos nuevos métodos se presentan como herramientas más rápidas que las tradicionales, con resultados comparables, que permiten la identificación de patógenos asociados a la EC, tanto cultivables como no cultivables (12, 65, 67). No obstante, estos procedimientos no garantizan que el DNA hallado provenga de bacterias viables, además de que no se ha determinado la cantidad mínima de DNA bacteriano que causa patología. La presencia de dicho DNA en algunas mujeres podría ser inocua, y además, no discriminaría entre endometritis aguda o crónica. Serán necesarios futuros estudios que continúen investigando en estos prometedores recursos, para definir tanto la técnica como sus aplicaciones clínicas, y poder superar, así, estas limitaciones.

TRATAMIENTO

La doxiciclina, un antibiótico de amplio espectro de la familia de las tetraciclinas, constituye el estándar en el tratamiento de la EC, debido a su capacidad de cubrir tanto bacterias comunes como las diversas especies de micoplasmas urogenitales (67); y se administra vía oral. Diversos trabajos han evaluado la efectividad del tratamiento antibiótico en la EC, y si esto conlleva una mejora de las tasas de éxito en reproducción.

Kitaya et al estudiaron pacientes afectas de EC con fallo de implantación de repetición diagnosticadas mediante biopsia endometrial. Se administró doxiciclina oral 200 mg por día, durante 14 días, llevándose a cabo posteriormente un estudio histológico, evaluando células plasmáticas CD138+, que permitiese confirmar la resolución. Se obtuvo una tasa de curación del 92 % (108/117), con un aumento en la tasa de detección de *Lactobacillus* spp. En aquellas pacientes resistentes a la doxiciclina, se siguió una pauta basada en la combinación de metronidazol 500 mg y ciprofloxacino 400 mg por día, ambos durante 14 días. De esta manera, se obtuvo una tasa de curación total del 99 % (117/118) (5). MacAnanny et al, en un estudio similar, encontraron una tasa de curación del 70 % (7/10) tras la primera tanda de tratamiento con doxiciclina oral 200 mg por día durante 14 días, y del 100 % tras administración de metronidazol y ciprofloxacino (500 mg cada uno por día durante 14 días) en las pacientes resistentes a doxiciclina (8).

El trabajo publicado por McQueen et al se llevó a cabo sobre una cohorte de mujeres con historial de aborto recurrente o muerte fetal, datando una prevalencia de EC del 9 % (35/395). 26 de ellas fueron tratadas mediante metronidazol 1000 mg por día y ofloxacino 800 mg por día, durante 14 días. El resto (9/35) fueron tratadas con un antibiótico

alternativo, doxiciclina en monoterapia o la combinación de doxiciclina + metronidazol o ciprofloxacino + metronidazol. En 31 pacientes se llevó a cabo una biopsia endometrial para evaluar la curación, detectándose en 7 casos persistencia de la EC. Dos de ellas fueron tratadas mediante una segunda tanda de antibiótico, y en los otros cinco casos, biopsias endometriales llevadas a cabo tras aproximadamente 10 semanas mostraron la resolución del proceso. Por lo tanto, la tasa de cura encontrada por los autores tras una tanda antibiótica es del 94 % (29/31) y del 100 % tras una segunda tanda (68).

Cicinelli et al definieron diversos regímenes antibióticos en función de los resultados del examen microbiano realizado sobre mujeres afectas de EC y fallo de implantación de repetición. Aquellos casos positivos para bacterias Gram-negativas fueron tratados mediante ciprofloxacino 1000 mg por día durante 10 días, mientras que para los casos positivos para Gram-positivas se utilizó la combinación amoxicilina-clavulánico (2 g por día durante 8 días). Las pacientes afectas de *Mycoplasma spp* fueron tratadas con josamicina 2 g por día durante 12 días, y los casos resistentes mediante minociclina (200 mg por día durante 12 días). En aquellas pacientes con resultados de cultivo microbiano negativo se pautó la combinación de una monodosis de ceftriaxona 250 mg intramuscular + doxiciclina 200 mg por día durante 14 días + metronidazol 1000 mg por día durante 14 días. Tras una primera tanda antibiótica, únicamente el 28 % de las pacientes (17/61) presentaron curación objetivada mediante determinación histopatológica. El 23 % (14/61) requirió una segunda tanda, y el 25 % (15/61) una tercera. Por consiguiente, la tasa de curación global tras el tratamiento se situó en un 75 %, mientras que el 25 % de las pacientes (15/61) presentaron resistencia a tres tandas del mismo régimen antibiótico (7).

De esta manera, los diferentes estudios publicados hasta la fecha muestran la eficacia del tratamiento antibiótico frente a la EC, con tasas de curación entre el 75 y el 100 %. Es importante resaltar la importancia de la práctica de un estudio histopatológico endometrial tras el tratamiento para poder así confirmar la resolución del proceso.

Recientemente ha sido publicado un caso sobre una paciente afecta de EC y fallo de implantación de repetición, en la cual, tras dos pautas antibióticas, continuaba objetivándose la presencia de EC. Tras un tratamiento con plasma autólogo rico en plaquetas, los procedimientos diagnósticos confirmaron la desaparición de los signos de EC, mientras que la transferencia embrionaria posterior resultó en una gestación gemelar y nacimiento (69). Algunos trabajos previos ya estudiaron qué papel jugaba el plasma rico en plaquetas sobre la EC en modelos animales (70). El plasma rico en plaquetas

es utilizado en el tratamiento de algunas entidades como la osteoartritis o la tendinitis, y presenta propiedades antiinflamatorias y antimicrobianas (71). Se prepara mediante extracción de sangre periférica seguido de centrifugación para lograr una alta concentración de plaquetas (72). Las plaquetas portan un gran número de proteínas, citoquinas y numerosos factores de crecimiento de gran importancia por su capacidad de reparación de los tejidos, así como sus efectos quimiotácticos, neovasculares y antiinflamatorios (73). Esto abre la puerta hacia futuros estudios aleatorizados con series largas de pacientes para constatar el papel del plasma autólogo rico en plaquetas como tratamiento exitoso en pacientes afectas de EC, especialmente, en aquellos casos resistentes al tratamiento antibiótico.

Otra de las novedades en el tratamiento de la EC ha sido publicada en 2019 por Yu et al, en un estudio sobre pacientes con EC y fallo de repetición de implantación (74). Consiste en la administración intrauterina de una combinación de antibiótico (gentamicina, clindamicina, minociclina o metronidazol, en función del tipo de microorganismo) y dexametasona, una vez por día durante siete días, con posterior biopsia y cultivo de confirmación. La tasa de curación histopatológica obtenida es del 78 %, inferior a la obtenida por Kitaya et al (5) y similar a la de Cicinelli et al (7). Este trabajo se basa en una serie de casos publicada por Sfakianoudis et al, en los cuales mujeres afectas de EC con fallo repetido de implantación, y tras una tanda antibiótica oral fallida, consiguieron quedar gestantes tras la administración intrauterina de antibióticos (75); así como en otros artículos que han relacionado la administración intrauterina de dexametasona con mayores tasas de éxito reproductivo en casos de fallo de implantación de repetición (76). Serán necesarios estudios randomizados que permitan establecer con claridad la importancia de la infusión intrauterina de antibióticos y/u otros fármacos en la EC, así como si presenta algunas ventajas con respecto al tratamiento sistémico (74).

ENDOMETRITIS CRÓNICA Y FERTILIDAD

Como se ha descrito anteriormente, se ha encontrado una alta prevalencia de EC en pacientes infértiles, pacientes con aborto recurrente y pacientes con fallo de implantación de repetición, así como una estrecha relación entre EC y endometriosis (42, 77). Wiesenfeld et al concluyeron que las mujeres en edad reproductiva en las que se había detectado EC presentaban un 60 % de mayor riesgo de infertilidad futura comparadas con el grupo sin EC (78). Se ha reportado una tasa muy baja de recién nacido vivo por gestación en aquellas pacientes con historial de aborto recurrente y EC no tratada, situándose aproximadamente en un 7 % (68). Por el contrario, otros estudios no muestran diferencias en la tasa

acumulada de recién nacido vivo entre mujeres infértiles asintomáticas afectas/no afectas de EC, encontrando además una baja prevalencia de esta patología (3 %) (31).

El Fallo de Implantación de Repetición

Según Coughlan et al, se define como fallo de implantación de repetición la no consecución de la gestación en mujeres menores de 40 años, tras haber transferido al menos 4 embriones de buena calidad, en estadio de células, repartidos en un mínimo de 3 transferencias, incluyendo tanto las realizadas en fresco como las de embriones criopreservados (79). Este puede ser debido a causas endometriales, como alteraciones en la microbiota, incluyendo la EC; anomalías de la cavidad uterina, una mala sincronización entre blastocisto y endometrio y una excesiva peristalsis uterina. Existen otras causas subsidiarias a un desarrollo embrionario defectuoso o a causas multifactoriales (endometriosis, hidrosalpinx, etc) (63).

La expresión local de genes de respuesta inflamatoria asociados con la receptividad endometrial, tales como IL11 y CCL4, está disminuida en el endometrio afecto de EC en comparación con aquel sin EC. Estos patrones inusuales de expresión génica pueden explicar la relación concomitante existente entre el fallo de repetición de implantación y la presencia de EC (80, 81).

Diversos estudios han relacionado la EC con el fallo de implantación de repetición. MacAnanny et al mostraron que aquellas pacientes diagnosticadas histológicamente de EC con fallo de implantación de repetición presentaban una tasa de implantación menor en FIV comparada con aquellas no afectas de EC con fallo de implantación de repetición (12 % vs 33 %) (8).

Resultados Reproductivos tras el Tratamiento de la Endometritis Crónica

Múltiples trabajos han plasmado cómo el tratamiento antibiótico oral puede mejorar los resultados reproductivos en mujeres infértiles con EC.

En un estudio retrospectivo, Cicinelli et al investigaron diversos resultados reproductivos tras tratamiento antibiótico en pacientes con EC e historial de fallo de repetición de implantación (7). La tasa de recién nacido vivo fue significativamente mayor en aquellas pacientes que presentaban curación tras tratamiento antibiótico que en aquellas con EC persistente (61 % vs 13 %, respectivamente). No se encontraron diferencias en cuanto a la tasa de recién nacido vivo entre las pacientes que siguieron un tratamiento antibiótico único con respecto a las que siguieron un tratamiento múltiple. El mismo grupo ha reportado resultados similares en

un estudio en mujeres con EC e infertilidad de causa desconocida (32).

McQueen et al, en un estudio prospectivo, mostraron que la tasa de recién nacido vivo en la siguiente gestación en pacientes con aborto temprano de repetición sin EC era significativamente más alta que en aquellas pacientes con EC (87 % vs 68 %, respectivamente) (46).

Kitaya et al encontraron en un estudio prospectivo que la tasa de recién nacido vivo en el primer ciclo de transferencia embrionaria y tras tres ciclos de transferencia acumulados en pacientes con fallo de repetición de implantación y EC tratadas con antibiótico (33 % y 39 %, respectivamente), era significativamente mayor que en aquellas pacientes sin EC (22 % y 28 %, respectivamente) (5).

Yang et al llevaron a cabo un estudio que mostró, curiosamente, como las tasas de implantación y de gestación en curso eran significativamente mayores tras tratamiento antibiótico cuando el diagnóstico de la EC se llevaba a cabo mediante histeroscopia, no aumentado de manera significativa cuando se procedía mediante la detección de células plasmáticas gracias a la inmunohistoquímica (34).

En aquellos casos de infertilidad asociada a tuberculosis y EC, la terapia basada en la biopsia endometrial y la reacción en cadena de la polimerasa ha mejorado los resultados reproductivos, con tasas de gestación clínica del 90 % tras 6 meses de tratamiento con isoniazida (300 mg por día), rifampicina (450-600 mg por día) etambutol (800-1200 mg por día) y pirazinamida (1200-1500 mg por día) (82).

Con el objetivo de unificar la evidencia disponible, Vitagliano et al han publicado en el último año una revisión sistemática con metaanálisis sobre los efectos de la terapia en la EC y los resultados reproductivos en mujeres con fallo de repetición de implantación (83). Los autores concluyeron que las pacientes que habían recibido tratamiento antibiótico sin confirmación histológica de curación no presentaban ventajas con respecto a aquellas no tratadas en cuanto a las tasas de gestación en curso, recién nacido vivo, gestación clínica e implantación. Por el contrario, pacientes con confirmación histológica de curación presentaban mayores tasas que aquellas con EC persistente. Los resultados en cuanto a FIV fueron comparables en las pacientes con EC con respecto a aquellas no afectas de EC (tanto en las tasas de gestación en curso, como recién nacido vivo, gestación clínica e implantación). Curiosamente, no hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la tasa de aborto. Este metaanálisis presenta algunas limitaciones, debido a las características heterogéneas de las distintas pacientes, así como a la no disponibilidad hasta la fecha de estudios randomizados. La variación entre estudios del tiempo entre

la primera biopsia y la biopsia de confirmación también podría ser fuente de sesgos.

A pesar de los múltiples trabajos que apoyan unos mejores resultados reproductivos tras tratamiento antibiótico oral, es necesario el diseño de estudios prospectivos randomizados que den validez a estas teorías.

Relación entre Endometritis Crónica y Complicaciones Obstétricas/Neonatales

La deciduitis crónica consiste en la infiltración extensa y difusa de células plasmáticas que se ha localizado en la capa basal de la placenta de mujeres que han sufrido algunas complicaciones obstétricas, tales como parto prematuro o leucomalacia periventricular neonatal (84). La expresión de algunos genes proinflamatorios, como IGJ, CXCL13, CD27 o KLRC1, se encuentra aumentada en la placenta afecta de deciduitis crónica con respecto a aquellas en las que no se detecta esta inflamación crónica (85).

Se ha hallado una mayor prevalencia de deciduitis crónica en mujeres infértiles que han sido transferidas con embriones derivados de ovocitos donados, con respecto a aquellas transferidas con embriones procedentes de ovocitos propios, lo que sugiere que esta condición inflamatoria puede representar un rechazo crónico por parte del sistema inmune materno (86, 87).

Ghidini et al, a través de un estudio epidemiológico, sostienen la teoría de que el origen de la deciduitis crónica se encuentra en la presencia de EC en el período preconcepcional, y no en la infección ascendente durante el período gestacional (88). No obstante, tanto la etiología como la patogénesis de esta entidad, así como su relación con la EC, no están totalmente establecidas y permanecen abiertas a nuevas teorías y estudios (53, 67).

CONCLUSIÓN

La EC ha sido objeto de numerosos estudios a lo largo de los últimos años. Dada la prevalencia reportada de la misma, resulta imprescindible descartar su presencia en mujeres infértiles, especialmente, en aquellos casos de historial reproductivo desfavorable.

A pesar de que su etiología se atribuye a la presencia de microorganismos en la cavidad uterina, el hecho de que estos formen parte de la flora habitual endometrial abre la puerta hacia futuros trabajos que muestren de qué manera interactúan y cómo se produce el desequilibrio que conlleva la aparición de la EC, así como qué mecanismos moleculares e inmunológicos están detrás.

A falta de mayor evidencia, parece existir una relación entre

la EC y el fallo de implantación de repetición, así como mejores resultados reproductivos tras el tratamiento antibiótico de la misma.

El establecimiento de criterios diagnósticos unificados y universales, los nuevos métodos diagnósticos basados en la biología molecular y nuevas formas de tratamiento constituyen otras futuras líneas de investigación, que permitirán seguir avanzando en el conocimiento de esta patología.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Kitaya K, Yasuo T.** Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol* 2011; 66: 410-415.
2. **Park HJ, Kim YS, Yoon TK, Lee WS.** Chronic endometritis and infertility. *Clin Exp Reprod Med* 2016; 43:185-192.
3. **Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R, et al.** Poor reliability of vaginal and endocervical cultures for evaluating microbiology of endometrial cavity in women with chronic endometritis. *Gynecol Obstet Invest* 2009; 68:108-115.
4. **Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R, et al.** Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *Fertil Steril* 2008; 89:677-684.
5. **Kitaya K, Matsubayashi H, Takaya Y, et al.** Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure. *Am J Reprod Immunol* 2017; 78.
6. **Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, et al.** Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reprod Sci* 2014; 21:640-647.
7. **Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, et al.** Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod* 2015; 30:323-330.
8. **Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engman LL, et al.** Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2010; 93:437-441.
9. **Baker JM, Chase DM, Herbst-Kralovetz MM.** Uterine microbiota: Residents, tourist, or invaders? *Front Immunol* 2018; 9:208.
10. **Chen C, Song X, Wei W et al.** The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun* 2017; 8:875.
11. **Hemsell DL, Obregon VL, Heard MC, Nobles BJ.** Endometrial bacteria in asymptomatic, nonpregnant women. *J Reprod Med* 1989; 34:872-874.
12. **Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I et al.** The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218: 602.e1-e.16.
13. **Polissen F, Bambirra EA, Camargos AF.** Detection of chronic endometritis by diagnostic hysteroscopy in asymptomatic infertile patients. *Gynecol Obstet Invest* 2003; 55:205-210.
14. **Kumar P, Shah NP, Singhal A, et al.** Association of tuberculous endometritis with infertility and other gynecological complaints of women in India. *J Clin Microbiol* 2008; 46:4068-4070.
15. **Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, et al.** Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215:684-703.
16. **Datcu R, Gesink D, Mulvad G, et al.** Vaginal microbiome in women from Greenland assessed by microscopy and quantitative PCR. *BMC Infect Dis* 2013; 13:480.

17. Verstraelen H, Vilchez-Vargas R, Desimpel F et al. Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16 rRNA gene. *PeerJ* 2016; 4:e1602.
18. Johnstone FD, Williams AR, Bird GA, Bjornsson S. Immunohistochemical characterization of endometrial lymphoid cell population in women with human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol* 1994; 83:586-593.
19. Giraldo-Isaza MA, Jaspan D, Cohen AW. Postpartum endometritis caused by herpes and cytomegaloviruses. *Obstet Gynecol* 2011; 117:466-467.
20. Tortorella C, Piazzolla G, Matteo M et al. Interleukin-6, interleukin-1 β , and tumor necrosis factor α in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis. *Fertil Steril* 2014; 101:242-247.
21. Lee SK, Kim CJ, Kim DJ, Kang JH. Immune cells in the female reproductive tract. *Immune Netw* 2015; 15:16-26.
22. Kitaya K, Yasuo T. Aberrant expression of selectin E, CXCL1, and CXCL13 in chronic endometritis. *Mod Pathol* 2010; 23:1136-1146.
23. Inoue T, Kanzaki H, Imai K et al. Progesterone stimulates the induction of human endometrial CD56+ lymphocytes in an in vitro culture system. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1502-1507.
24. Matteo M, Cicinelli E, Greco P et al. Abnormal pattern of lymphocyte subpopulations in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol* 2009; 61:322-329.
25. Di Pietro C, Cicinelli E, Guglielmino MR et al. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol* 2013; 69:509-517.
26. Wu D, Kimura F, Zheng L et al. Chronic endometritis modifies decidualization in human endometrial stromal cells. *Reprod Biol Endocrinol* 2017; 15:16.
27. Farooki MA. Epidemiology and pathology of chronic endometritis. *Int Surg* 1967; 48:566-573.
28. Paavonen J, Aine R, Teisala K, et al. Chlamydial endometritis. *J Clin Pathol* 1985; 38:726-732.
29. Michels TC. Chronic endometritis. *Am Fam Physician* 1995; 52:217-222.
30. Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R, et al. Detection of chronic endometritis at fluid hysteroscopy. *J Minim Invasive Gynecol* 2005; 12:514-518.
31. Kasius JC, Fatemi HM, Bourgain C, et al. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *Fertil Steril* 2011; 96:1451-1456.
32. Cicinelli E, Matteo M, Trojano G et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *Am J Reprod Immunol* 2018; 79:e12782.
33. Tersoglio AE, Salantino DR, Reinchisi G, et al. Repeated implantation failure in oocyte donation. What to do to improve the endometrial receptivity? *JBRA Assist Reprod* 2015; 19:44-52.
34. Yang R, Du X, Wang Y, et al. The hysteroscopy and histological diagnosis and treatment value of chronic endometritis in recurrent implantation failure patients. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289:1363-1369.
35. Bouet PE, El Hachem H, Monceau E, et al. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: Prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. *Fertil Steril* 2016; 105:106-110.
36. Zolghadri J, Momtahan M, Aminian K, et al. The value of hysteroscopy in diagnosis of chronic endometritis in patient with unexplained recurrent spontaneous abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 155:217-220.
37. Kitaya K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 2011; 95:1156-1158.
38. Greenwood SM, Moran JJ. Chronic endometritis: morphologic and clinical observations. *Obstet Gynecol* 1981; 58:176-184.
39. Pinto V, Matteo M, Tinelli R, et al. Altered uterine contractility in women with chronic endometritis. *Fertil Steril* 2015; 104:1049-1052.
40. Carvalho FM, Aguiar Fn, Tomioka R, et al. Functional endometrial polyps in infertile asymptomatic patients: A possible evolution of vascular changes secondary to endometritis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 170:152-156.
41. Moyer DL, Mishell DR Jr, Bell J. Reactions of human endometrium to the intrauterine device. I. Correlation of the endometrial histology with the bacterial environment of the uterus following short-term insertion of the IUD. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 106:799-809.
42. Cicinelli E, Trojano G, Mastromauro M, et al. Higher prevalence of chronic endometritis in women with endometriosis: A possible etiopathogenetic link. *Fertil Steril* 2017; 108:289-295.
43. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927; 14:422-469.
44. Smith M, Hagerty KA, Skipper B, et al. Chronic endometritis: A combined histopathologic and clinical review of cases from 2002 to 2007. *Int J Gynecol Pathol* 2010; 29:44-50.
45. Resta L, Palumbo M, Rossi R, et al. Histology of micropolyps in chronic endometritis. *Histopathology* 2012; 60:670-674.
46. McQueen DB, Perfetto CO, Hazard FK, et al. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2015; 104:927-931.
47. Kannar V, Lingaiah HK, Sunita V. Evaluation of endometrium for chronic endometritis by using Syndecan-1 in abnormal uterine bleeding. *J Lab Physicians* 2012; 4:69-73.
48. Bayer-Garner IB, Nickell JA, Korourian S. Routine syndecan-1 immunohistochemistry aids in the diagnosis of chronic endometritis. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128:1000-1003.
49. Palaiologou M, Delladetsima I, Tiniakos D. CD138 (syndecan-1) expression in health and disease. *Histol Histopathol* 2014; 29:177-189.
50. Inki P. Expression of syndecan-1 in female reproductive tract tissues and cultured keratinocytes. *Mol Hum Reprod* 1997; 3:299-305.
51. Kitaya K, Yasuo T. Inter-observer and intra-observer variability in immunohistochemical detection of endometrial stromal plasmacytes in chronic endometritis. *Exp Ther Med* 2013; 5:485-488.
52. Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, et al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res* 2019; 5:951-960.
53. Kitaya K, Matsubayashi H, Yamaguchi K, et al. Chronic endometritis: Potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications. *Am J Reprod Immunol* 2016; 75:13-22.
54. Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R, et al. Endometrial micropolyps at fluid hysteroscopy suggest the existence of chronic endometritis. *Hum Reprod* 2005; 20:1386-1389.
55. Cicinelli E, Tinelli R, Lepera A, et al. Correspondence between hysteroscopic and histologic findings in women with chronic endometritis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89:1061-1065.
56. Kumar A, Kumar A. Hysteroscopic markers in chronic endometritis. *J Minim Invasive Gynecol* 2010; 24:1069-1070.
57. Guo GL, Chen SY, Zhang W, et al. Diagnosis value of hysteroscopy for chronic endometritis. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2013; 40:250-252.
58. Zargar M, Ghafourian M, Nikbakht R, et al. Evaluating chronic endometritis in women with recurrent implantation failure and recurrent pregnancy loss by hysteroscopy and immunohistochemistry. *J Minim Invasive Gynecol* 2019; 6: S1553-4650(19)30116-5.
59. Song D, Li TC, Zhang Y, et al. Correlation between hysteroscopy findings and chronic endometritis. *Fertil Steril* 2019; 4:772-779.
60. Cicinelli E, Vitagliano A, Kumar A, et al. International Working Group for Standardization of Chronic Endometritis Diagnosis. Uni-

- fied diagnostic criteria for chronic endometritis at fluid hysteroscopy: proposal and reliability evaluation through an international randomized-controlled observer study. *Fertil Steril* 2019; 112:162-173.e1.
61. **El-Toukhy T, Campo R, Khalaf Y, et al.** Hysteroscopy in recurrent in-vitro fertilisation failure (TROPHY): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387:2614-2621.
 62. **Vitagliano A, di Spiezio Sardo A, Saccone G, et al.** Endometrial scratch injury for women with one or more previous failed embryo transfers: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2018; 110:687-702.e2.
 63. **Bellver J, Simon C.** Implantation failure of endometrial origin: what is new? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2018; 30:229-236.
 64. **Valones MAA, Guimarães RL, Brandão LAC, et al.** Principles and applications of polymerase chain reaction in medical diagnostic fields: a review. *Braz J Microbiol* 2009; 40:1-11.
 65. **Verhelst R, Verstraelen H, Claeys G, et al.** Cloning of 16S rRNA genes amplified from normal and disturbed vaginal microflora suggests a strong association between *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis* and bacterial vaginosis. *BMC Microbiol* 2004; 4:16.
 66. **Franasiak JM, Werner MD, Juneau CR, et al.** Endometrial microbiome at the time of embryo transfer: next-generation sequencing of the 16S ribosomal subunit. *J Assist Reprod Genet* 2016; 33:129-136.
 67. **Kitaya K, Takeuchi T, Mizuta S, et al.** Endometritis: new time, new concepts. *Fertil Steril* 2018; 110:344-350.
 68. **McQueen DB, Bernardi LA, Stephenson MD.** Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertil Steril* 2014; 101:1026-1031.
 69. **Sfakianoudis K, Simopoulou M, Nitsos N, et al.** Successful implantation and live birth following autologous platelet-rich plasma treatment for a patient with recurrent implantation failure and chronic endometritis. *In Vivo* 2019; 33:515-521.
 70. **Reghini MFS, Ramires Neto C, Segabinazzi LG, et al.** Inflammatory response in chronic degenerative endometritis cases treated with platelet-rich plasma. *Theriogenology* 2016; 86:516-522.
 71. **Woodall J, Tucci M, Mishra A, et al.** Cellular effects of platelet rich plasma: a study on HL-60 macrophage-like cells. *Biomed Sci Instrum* 2007; 43:266-271.
 72. **Marx RE.** Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62:489-496.
 73. **Quareshi AH, Chaoji V, Maiguel D, et al.** Proteomic and phospho-proteomic profile of human platelets in basal, resting state: Insights into Integrin Signaling. *PLoS One* 2009; 4:e7627
 74. **Yu Z, Hanjie X, Liu Y, et al.** Confirmation of chronic endometritis in repeated implantation failure and success outcome in IVF-ET after intrauterine delivery of the combined administration of antibiotic and dexamethasone. *Am J Reprod Immunol* 2019; doi: 10.1111/aji.13177.
 75. **Sfakianoudis K, Simopoulou M, Nikas Y, et al.** Efficient treatment of chronic endometritis through a novel approach of intrauterine antibiotic infusion: a case series. *BMC Womens Health* 2018; 18:197.
 76. **Zhang T, Huang C, Du Y, et al.** Successful treatment with intrauterine delivery of dexamethasone for repeated implantation failure. *Am J Reprod Immunol* 2017; 78.
 77. **Takebayashi A, Kimura F, Kishi Y, et al.** The association between endometriosis and chronic endometritis. *PLoS One* 2014; 9:e88354.
 78. **Wiesenfeld HC, Hillier SL, Meyn LA, et al.** Subclinical pelvic inflammatory disease and infertility. *Obstet Gynecol* 2012; 120:37-43.
 79. **Coughlan C, Ledger W, Wang Q, et al.** Recurrent implantation failure: definition and management. *Reprod Biomed Online* 2014; 28:14-38.
 80. **Gnainsky Y, Granot I, Aldo PB, et al.** Local injury of the endometrium induces an inflammatory response that promotes successful implantation. *Fertil Steril* 2010; 94:2030-2036.
 81. **Kitaya K, Yasuo T, Tada Y, et al.** Unusual inflammation in gynecologic pathology associated with defective endometrial receptivity. *Histol Histopathol* 2014; 29:1113-1127.
 82. **Jindal UN, Verma S, Bala Y.** Favorable infertility outcomes following antitubercular treatment prescribed on the sole basis of a positive polymerase chain reaction test for endometrial tuberculosis. *Hum Reprod* 2012; 27:1368-1374.
 83. **Vitagliano A, Saccardi C, Noventa M, et al.** Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2018; 110:103-112.
 84. **Kim CJ, Romero R, Chaemsaithong P, et al.** Chronic inflammation of the placenta: definition, classification, pathogenesis, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213(4 Suppl):S53-69.
 85. **Raman K, Wang H, Tronccone MJ, et al.** Overlap chronic placental inflammation is associated with a unique gene expression pattern. *PLoS One* 2015; 10:e0133738.
 86. **Gundogan F, Bianchi DW, Scherjon SA, et al.** Placental pathology in egg donor pregnancies. *Fertil Steril* 2010; 93:397-404.
 87. **Perni SC, Predanic M, Cho JE, et al.** Placental pathology and pregnancy outcomes in donor and non-donor oocyte in vitro fertilization pregnancies. *J Perinat Med* 2005; 33:27-32.
 88. **Ghidini A, Salafia CM.** Histological placental lesions in women with recurrent preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84:547-550.