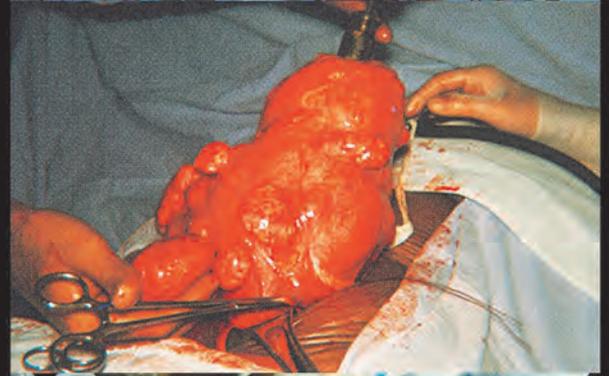
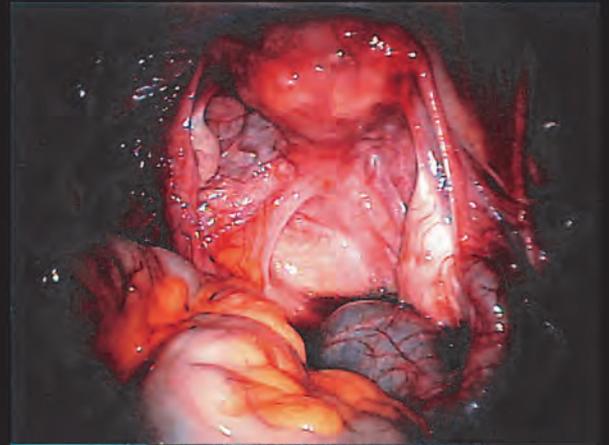


Michael S. Baggish
Rafael F. Valle
Hubert Guedj

HISTEROSCOPIA

Perspectivas
visuales de la
anatomía,
fisiología e
histopatología
uterina

Tercera edición



HISTEROSCOPIA: PERSPECTIVAS VISUALES SOBRE ANATOMÍA, FISIOLOGÍA E HISTOPATOLOGÍA UTERINA

Michael S. Baggish, M.D.

*Jefe del Departamento de Obstetricia y Ginecología
Hospital Good Samaritan
Cincinnati, Ohio, EUA*

Profesor de Obstetricia y Ginecología

Escuela de Medicina, Universidad de Cincinnati, EUA

Rafael F. Valle, M.D.

*Profesor Emérito de Obstetricia y Ginecología
Escuela Feinberg de Medicina, Universidad Northwestern
Chicago, Illinois, EUA*

Hubert Guedj, M.D.

*Conferencista en Histeroscopia
Departamento de Obstetricia y Ginecología
Universidad René Descartes Paris V
París, Francia*

2009



Dedico este libro a la memoria de mis padres: Sylvia Zachariah Baggish y William Baggish, quienes me proporcionaron no sólo la vida sino también las herramientas para navegarla.

— Michael S. Baggish, M. D.

A mis pacientes, quienes me confiaron su cuidado médico y me dieron la oportunidad de compartir y expandir el uso y las aplicaciones de la histeroscopia.

—Rafael F. Valle, M. D.

A mi esposa, Marie France, por su invaluable asistencia, con amor.

—Hubert Guedj, M. D.



Leslie B. Arey, Ph. D., Sc. D., L. L. D. (fallecido)

Profesor Emérito de Biología Celular y Anatomía
Escuela de Medicina de la Universidad Northwestern
Chicago, Illinois, EUA

Shawky Z. A. Badawy, M. D.

Profesor y Jefe
Departamento de Obstetricia y Ginecología
Universidad Estatal de Nueva York, Universidad Médica del
Norte del Estado
Jefe, Departamento de Obstetricia y Ginecología
Hospital Crouse
Syracuse, Nueva York, EUA

Michael S. Baggish, M. D.

Jefe
Departamento de Obstetricia y Ginecología
Hospital Good Samaritan
Profesor
Departamento de Obstetricia y Ginecología
Escuela de Medicina, Universidad de Cincinnati
Cincinnati, Ohio, EUA

Jacques Barbot, M. D.

Hospital Marcellin-Berthelot-Courbevoie
París, Francia

Jack Basil, M. D.

Director Asociado de Oncología Ginecológica
Hospital Good Samaritan
Cincinnati, Ohio, EUA

Elizabeth Berter, R. N., B. S. N., C. N. O. R.

Gerente
Departamento de Servicios Perioperatorios
Hospital Good Samaritan
Cincinnati, Ohio, EUA

Eric J. Bieber, M. D.

Jefe
Departamento de Obstetricia y Ginecología
Sistemas Geisinger de la Salud
Danville, Pensilvania, EUA

Enrico Camporesi, M. D.

Departamento de Anestesiología
Cuidados Generales de la Salud de Tampa
Tampa, Florida, EUA

Leeber S. Cohen, M. D.

Profesor Asociado
Departamento de Obstetricia y Ginecología
Escuela de Medicina de la Universidad Northwestern
Chicago, Illinois, EUA

Jonathan D. Emery, M. D.

Profesor Asistente
Departamento de Obstetricia y Ginecología
Clínica Cleveland, Colegio Lerner de Medicina
Universidad Case Western Reserve
Personal Médico
Departamento de Obstetricia y Ginecología
Fundación Clínica Cleveland
Cleveland, Ohio, EUA

Tommaso Falcone, M. D.

Profesor y Jefe
Departamento de Obstetricia y Ginecología
Clínica Cleveland, Colegio Lerner de Medicina
Universidad Case Western Reserve
Cleveland, Ohio, EUA

Fred Gardner, Ph. D.

Profesor Emérito de Física
Universidad de Hartford
West Hartford, Connecticut, EUA

Mac A. Greco, J.D.

Abogado
Tampa, Florida, EUA

Hubert Guedj, M. D.

Conferencista en Histeroscopia
Departamento de Obstetricia y Ginecología
Universidad René Descartes Paris V
Asistente, Departamento de Ginecología
Hospital Saint Jacques
París, Francia

Nancy M. Hellman, R. N., B. S., C. N. O. R.

Gerente de Esterilización Central
Departamento de Servicios Perioperatorios
Hospital Good Samaritan
Cincinnati, Ohio, EUA

Jakob Kopp, M. D.

Director general
Comeg GMBH
Tuttlngen, Alemania

Lori A. Kraft, R. N., C. N. O. R.

Gerente
Departamento de Servicios Perioperatorios
Hospital Good Samaritan
Cincinnati, Ohio, EUA

Steve Landas, M. D.

Profesor
Departamento de Histopatología
Universidad Estatal de Nueva York, Universidad Médica del
Norte del Estado
Syracuse, Nueva York, EUA

W. Dwayne Lawrence, M. D.

Jefe
Departamento de Histopatología & Laboratorio de Medicina
Hospital Materno y Pediátrico de Rhode Island
Providence, Rhode Island, EUA

Devanand Mangar, M. D.

Departamento de Anestesiología
Cuidados Generales de la Salud de Tampa
Tampa, Florida, EUA

Charles M. March, M. D.

Profesor Clínico
División de Ginecología
Departamento de Obstetricia y Ginecología
Escuela Keck de Medicina de la Universidad
del Sur de California
Los Ángeles, California, EUA

John L. Marlow, M. D.

Profesor Clínico de Obstetricia y Ginecología
Escuela de Medicina de la Universidad George Washington
Washington, D. C., EUA

Newton G. Osborne, M. D., Ph. D., F. A. C. O. G.

Profesor de Obstetricia y Ginecología
Departamento de Obstetricia y Ginecología
Universidad Howard
Escuela de Medicina
Escuela de Medicina de la Universidad Howard
Washington, D. C., EUA

Nilsa C. Ramírez, M. D.

Profesor Asociado
Departamento de Histopatología
Universidad Estatal de Ohio
Escuela de Medicina y Salud Pública
Columbus, Ohio, EUA

Michael D. Scheiber, M. D., M. P. H., F. A. C. O. G.

Director, Programa de Investigación Reproductiva
Instituto para la Salud Reproductiva
Profesor Asistente Clínico
Departamento de Obstetricia y Ginecología
Escuela de Medicina de la Universidad de Cincinnati
Cincinnati, Ohio, EUA

Mary F. Terrell, R. N., A. D.

Jefe de Equipo en la Especialidad de Ginecología
Hospital Good Samaritan
Cincinnati, Ohio, EUA

Michael J. Trentalange, P. A.

Trentalange & Kelly, P. A.
Tampa, Florida, EUA

Robert D. Tucker, Ph. D., M. D.

Profesor Asociado de Histopatología e Ingeniería Biomédica
Departamento de Histopatología
Centro Médico de la Universidad de Iowa
Ciudad de Iowa, Iowa, EUA

Rafael F. Valle, M. D.

Profesor Emérito de Obstetricia y Ginecología
Escuela Feinberg de Medicina
Universidad Northwestern
Chicago, Illinois, EUA



Histeroscopia: perspectivas visuales sobre anatomía, fisiología e histopatología uterina es en realidad la 3era Edición del libro Histeroscopia diagnóstica y operatoria, el cual fue publicado por primera vez en 1989 y por segunda ocasión en 1999.

Desde la publicación de la última edición, la histeroscopia como un evento visual ha padecido cambios modestos. Sin embargo, la instrumentación histeroscópica al igual que las técnicas operatorias intrauterinas ha experimentado muchos adelantos. En el año 2006 muchos ginecólogos realizaban rutinariamente la histeroscopia conjuntamente con el muestreo prefiriéndola a la dilatación y legrado a ciegas, al contrario de lo que era la práctica hace 18 años. Desde 1989 se le ha venido solicitando a los residentes en entrenamiento que aprendan la histeroscopia como parte de su currículo, mientras que este no era el caso antes de ese tiempo.

Esencialmente, la histeroscopia debería ser para los ginecólogos lo que la cistoscopia es para el urólogo. Ambas técnicas proporcionan al examinador una macrovista viviente de los órganos genitourinarios esenciales, lo cual no puede compararse con las técnicas indirectas de imágenes. Más aun, estas técnicas de visualización son mínimamente invasivas, mínimamente mórbidas y máximamente beneficiosas para la paciente. Adicionalmente, tanto la histeroscopia como la cistoscopia constituyen técnicas fáciles de aprender. La destreza se obtiene mediante la repetición junto con la observación astuta y el mantenimiento preciso de los registros.

La histeroscopia operatoria ha continuado su crecimiento desde que fuera publicada la primera edición de este libro. La adición de los dispositivos láser y electroquirúrgicos ha incrementado la flexibilidad a la hora de llevar a cabo las cirugías endouterinas. Los conceptos menos invasivos inherentes a la cirugía histeroscópica ofrecen muchas ventajas a los médicos, a sus pacientes y al sistema del cuidado de la salud en general. Las operaciones vía los pasajes naturales siempre serán menos riesgosas que invadir una estructura o espacio vía artificial, mediante un abordaje hecho por el hombre.

Este libro se ha expandido en algunos aspectos para que pueda servir como un tratado acerca del útero desde una perspectiva visual. Por esta razón, en muchas de las áreas hemos proporcionado fotografías e ilustraciones en lugar de presentar descripciones con demasiadas palabras.

Adicionalmente, nuestro concepto original del aprendizaje paso a paso se ha perpetuado dentro de este contexto. Creemos firmemente que un cirujano no familiarizado con su instrumentación tiene la misma desventaja que un soldado que no puede

entender el uso de su arma. Es vergonzoso cuando un ginecólogo entrenado deba depender de un técnico sin el suficiente entrenamiento o de una enfermera para poder ensamblar o desarmar un histeroscopia o un resectoscopia. Por esta razón, hemos detallado cómo se debe llevar a cabo el armado y el desarmado instrumental.

Los Capítulos 1 al 9 inclusive se enfocan en la anatomía, fisiología e histopatología del útero.

Los Capítulos 1 al 13 inclusive están dedicados a la instrumentación.

Los Capítulos 10-14 cubren la preparación, el cuidado y mantenimiento del histeroscopia y la anestesia. Quizás el capítulo más importante en esta sección desde el punto de vista clínico es el que aborda los medios de distensión.

En los Capítulos 18 al 28 se abordan las prácticas clínicas, e incluyen las técnicas y procedimientos para llevar a cabo la histeroscopia tanto diagnóstica como operatoria.

Los Capítulos 29 al 32 toman en consideración las complicaciones, la mala praxis médica y la instauración de programas.

El libro completo ha sido sometido a revisiones importantes y se han agregado muchos dibujos y fotografías a color. Para esta edición hemos agregado varios capítulos nuevos y también a nuevos colaboradores. Estos incluyen los siguientes capítulos: adenocarcinoma del endometrio, el efecto de las drogas sobre el útero, la fertilización *in vitro*, la endometriosis y el útero, las infecciones uterinas. Estos esfuerzos han resultado en un libro más voluminoso y amplio. De hecho, nuestro objetivo fue crear un trabajo definitivo sobre el tema de la histeroscopia y el útero.

Las dos ediciones previas fueron editadas por Michael Baggish, Jacques Barbot y Rafael Valle. Jacques Barbot se ha retirado de la práctica activa. Hubert Guedj, quien al igual que Jacques Barbot es un asiduo practicante distinguido de la histeroscopia en Francia, se ha convertido en el tercer editor/autor de este libro.

Los autores desean reconocer y agradecer la experticia secretarial y computacional de Anne Ulmer y Anita Zompero del departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital Good Samaritan. Adicionalmente, deseamos agradecer al personal editorial de Lippincott, Williams y Wilkins, especialmente a Nicole Dernoski, Tim Hiscock, Sonya Seigafuse, Ryan Shaw, Anne Sydor, por su trabajo arduo que permitió sacar este libro a la luz. Deseamos agradecer a nuestro artista Joe Chovan por sus bellos dibujos a color. Finalmente, deseamos agradecer a Jeff Feld y Shane Gamble del Departamento Audiovisual del Hospital Good Samaritan.

PARTE I

ANATOMÍA, FISIOLOGÍA E HISTOPATOLOGÍA 1

CAPÍTULO 1

Embriología e histología del útero..... 1
Michael S. Baggish y Leslie B. Arey

CAPÍTULO 2

Anatomía del útero..... 15
Michael S. Baggish

CAPÍTULO 3

Fisiología del útero y del cuello uterino 27
Eric J. Bieber

CAPÍTULO 4

Fertilización *in vitro*: el papel del útero..... 43
Michael D. Scheiber

CAPÍTULO 5

Endometriosis y el útero 53
Shawky Z. A. Badawy y Steve Landas

CAPÍTULO 6

Histopatología del útero..... 59
Nilsa C. Ramírez y W. Dwayne Lawrence

CAPÍTULO 7

Adenocarcinoma del endometrio 77
Jack Basil

CAPÍTULO 8

Efectos de las drogas sobre el útero..... 85
Jonathan Emery y Tommaso Falcone

PARTE II

PRINCIPIOS BÁSICOS E INSTRUMENTACIÓN 93

CAPÍTULO 9

Principios ópticos del endoscopio 93
Jakob Kopp y Fred M. Gardner

CAPÍTULO 10

Láser y electrocirugía en la histeroscopia 105
Robert D. Tucker y Michael S. Baggish

CAPÍTULO 11

Instrumentación para la histeroscopia 127
Michael S. Baggish y Hubert Guedj

CAPÍTULO 12

Instrumentos accesorios para la histeroscopia operatoria 161
Rafael F. Valle y Michael S. Baggish

PARTE III

PREPARACIÓN 177

CAPÍTULO 13

Preparación del ginecólogo para realizar la histeroscopia 177
Michael S. Baggish y Rafael F. Valle

CAPÍTULO 14

Cuidados de enfermería y mantenimiento de los histeroscopios..... 187
Elizabeth Berter, Nancy Hellman, Lori Kraft y Mary Terrell

CAPÍTULO 15

Implicaciones anestésicas de la histeroscopia 195
Devanand Mangar y Enrico M. Camporesi

CAPÍTULO 16

Medios de distensión para la histeroscopia panorámica 201
Michael S. Baggish

PARTE IV

TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS..... 213

CAPÍTULO 17

Histeroscopia en el consultorio 213
Rafael F. Valle

CAPÍTULO 18

Histeroscopia e histerosalpingografía..... 227
Jacques Barbot y Hubert Guedj

CAPÍTULO 19

Ultrasonido transvaginal y el cirujano histeroscópico ... 251
Leeber Cohen

CAPÍTULO 20

Grabando la imagen histeroscópica 261
John L. Marlow

CAPÍTULO 21

Embrioscopia..... 273
Michael S. Baggish y Jacques Barbot

CAPÍTULO 22

Histeroscopia para la hemorragia anormal..... 287
Hubert Guedj, Jacques Barbot y Michael S. Baggish



CAPÍTULO 23		CAPÍTULO 29	
Histeroscopia en la malignidad ginecológica	317	Esterilización histeroscópica	451
<i>Michael S. Baggish y Hubert Guedj</i>		<i>Rafael F. Valle</i>	
PARTE V		PARTE VI	
HISTEROSCOPIA OPERATORIA	329	ASPECTOS RELACIONADOS CON LA PRÁCTICA	469
CAPÍTULO 24		CAPÍTULO 30	
Aspectos generales de la histeroscopia operatoria	329	Complicaciones de la cirugía histeroscópica	469
<i>Michael S. Baggish, Hubert Guedj y Rafael F. Valle</i>		<i>Michael S. Baggish</i>	
CAPÍTULO 25		CAPÍTULO 31	
Ablación endometrial	363	Infecciones del útero	485
<i>Michael S. Baggish y Rafael F. Valle</i>		<i>Newton G. Osborne</i>	
CAPÍTULO 26		CAPÍTULO 32	
Miomectomía histeroscópica	385	Aspectos medicolegales	493
<i>Rafael F. Valle y Michael S. Baggish</i>		<i>Michael S. Baggish, Michael J. Trentalange y Mac A. Greco</i>	
CAPÍTULO 27		PARTE VII	
Métodos no-histeroscópicos mínimamente invasivos		INSTAURACIÓN DE UN PROGRAMA	499
para la ablación endometrial	405	CAPÍTULO 33	
<i>Michael S. Baggish</i>		Establecimiento de un programa de histeroscopia	499
CAPÍTULO 28		<i>Michael S. Baggish</i>	
Histeroscopia para la infertilidad	417	ÍNDICE	505
<i>Charles M. March</i>			

Fertilización *in vitro*: El papel del útero

Michael D. Scheiber

Las últimas dos décadas han atestiguado tanto el nacimiento como la rápida evolución de las tecnologías de reproducción asistida (ART, según sus siglas en inglés). Estas tecnologías han revolucionado la atención de la pareja infértil. Sin embargo, a pesar de los incrementos rápidos de las tasas de embarazo, el papel del ambiente uterino en el establecimiento de un embarazo exitoso sigue sin definirse. La aplicación clínica de la fertilización *in vitro* (IVF, según sus siglas en inglés) como un tratamiento común tanto para la infertilidad femenina como masculina ha proporcionado una oportunidad única para el estudio de la interacción entre el embrión en desarrollo y el endometrio. Este enfoque de la investigación reproductiva ha resultado en la identificación de numerosos biomarcadores celulares y moleculares que ayudan a definir la receptividad uterina y pudieran controlar los procesos de comunicación endocrinos, paracrinos y autocrinos durante este período crítico de la implantación. Sin embargo, sigue sin dilucidarse la coordinación precisa de los eventos que permiten el desarrollo específico de la maduración del endometrio para que pueda proporcionar un ambiente compatible para el blastocisto que se está dividiendo mientras que al mismo tiempo se limite la invasión elevadamente agresiva del trofoblasto placentario en humanos.

La amplia variabilidad en cuanto a los requerimientos específicos para la implantación exitosa según la especie hace que sea difícil generalizar y extrapolar el mayor conocimiento del papel del útero en la implantación que ha sido derivado de estudios en animales de laboratorio, en su mayor parte roedores, a la población humana. Sin embargo, el avance de la investigación en humanos siempre estará limitado por las obvias barreras prácticas, y cada vez más legales y éticas que previenen la generación de una data controlada con respecto a la implantación del embrión. Este capítulo busca proporcionar una revisión breve sobre lo que se conoce en relación con el papel del útero en la IVF.

El endometrio y la ventana de implantación

La fertilización del huevo humano ocurre normalmente en la trompa de Falopio dentro de un período temporal limitado después de la ovulación. El producto de la concepción contiene pronúcleos haploides masculino y femenino, referidos frecuentemente como la «etapa 2 PN» por los embriólogos (Fig. 4.1), que se fusionan para formar el núcleo diploide del cigoto. La división nuclear del cigoto sin el crecimiento citoplasmático resulta en el desarrollo de una mórula multicelular durante aproximadamente el día 4 después de la fertilización. Al poco tiempo de esto,

la cavitación de la mórula permite la formación del blastocisto (Fig. 4.2), el cual entra a la cavidad uterina durante alrededor del quinto día de desarrollo.

La ventana de implantación es aquel período (ampliamente considerado como aproximadamente los días 6 a 10 postovulación) cuando el útero es receptivo al blastocisto y lo anida. La aposición del blastocisto sigue a su entrada dentro de la cavidad uterina y aunque esta etapa se entiende pobremente, los pinópodos (microsalientes de la superficie apical del epitelio luminal) extraen fluido uterino mediante el proceso de pinocitosis que permite el contacto entre el blastocisto y el epitelio subyacente. La aposición es seguida por la adherencia embrionaria y luego por la penetración epitelial e invasión por los trofoblastos.

Los progresos en la IVF han permitido que ocurra una evaluación más precisa de la ventana de implantación humana. Estudiando la implantación exitosa en las mujeres que se someten a transferencias de embriones congelados y en aquéllas que reciben embriones generados a partir de oocitos donados, se ha dilucidado la sincronidad de la etapa embrionaria del desarrollo y la receptividad del útero. Existen numerosos protocolos en la práctica clínica para crear un «endometrio artificial» vía reemplazo hormonal exógeno en preparación para la transferencia de los embriones congelados o los embriones generados a partir de los oocitos donados. El estrógeno oral, transdérmico, intramuscular e intravaginal, todos han sido utilizados con buen éxito para estimular el desarrollo endometrial. Se proporciona luego la suplementación de progesterona ya sea mediante la ruta intramuscular, vaginal u oral.

Varios estudios que resumen la sincronidad embrionaria-uterina han sido resumidos bastante bien por Rogers y Leeton. La data disponible sugiere que la ventana de implantación en los humanos es probablemente de al menos 3,5 días, pero puede extenderse hasta 7 días. El momento óptimo para la transferencia de embriones humanos en fase de clivaje en los ciclos de IVF dependientes de hormonas exógenas es probablemente entre 3 y 5 días después del inicio de la terapia con progesterona. Avances recientes en los medios de cultivo de embriones han permitido la emergencia de la transferencia de embriones en fase de blastocistos en muchos centros de IVF y la terapia con progesterona debe extenderse por 2 a 4 días para permitir la etapa más avanzada del desarrollo embrionario cuando se usa esta técnica. Debido a que no existe contribución alguna por parte del cuerpo lúteo en estas técnicas específicas de reproducción asistida, debe continuarse el suplemento de estrógeno y progesterona hasta más allá



Figura 4.1 Un embrión humano en la etapa pronuclear con ambos pronúcleos visibles al igual que sus cuerpos polares. (Cortesía de Erica J. Behnke, PhD, HCLD).

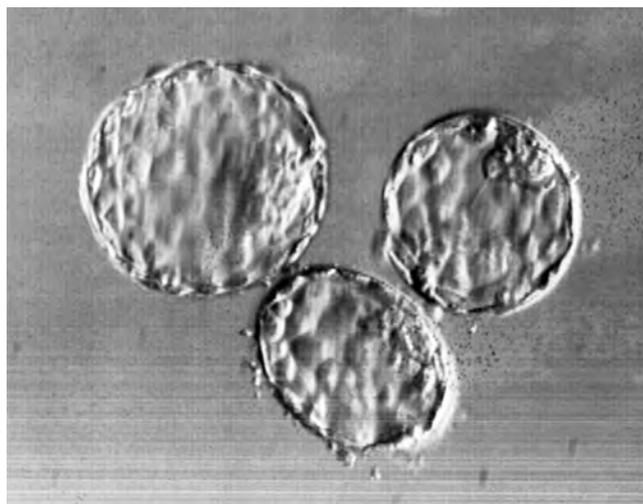


Figura 4.2 Blastocistos humanos en el día 5 después de las fertilización *in vitro*. Se ve la masa celular interna al igual que el trofoectodermo. (Cortesía de Erica J. Behnke, PhD, HCLD).

del momento del recambio lúteo-placentario tradicional a las 8 a 9 semanas de gestación. El suplemento exógeno de progesterona se continúa típicamente hasta las 9 a 12 semanas de gestación para permitir un adecuado margen de seguridad.

Biomarcadores endometriales de la ventana de implantación

El trabajo creativo de Noyes et al. mostró hace varias décadas los cambios morfológicos diarios del endometrio asociados con el ciclo menstrual. Desde aquel momento, los estudios moleculares han conducido a una rápida expansión en el número de productos genéticos que han sido identificados como específicos del ciclo y quizás sean también críticos para el proceso de la implantación embrionaria. Esta área de investigación ha sido bien resumida por numerosos autores.

Como se mencionó anteriormente, los pinópodos aparecen durante un período variable de 4 a 5 días durante la fase secretora del ciclo menstrual por 1 ó 2 días de duración y desempeñan un papel a nivel de la interfase entre el epitelio y el blastocisto. La densidad de los pinópodos puede correlacionarse con la implantación.

Las moléculas de adhesión celular (CAM, según sus siglas en inglés) incluyendo a las integrinas, las cadherinas, las selectinas y la superfamilia de inmunoglobulinas, han sido implicadas en todas las etapas de la reproducción desde la fertilización hasta la implantación y el desarrollo placentario. Las mejores estudiadas de todas estas son las integrinas, de las cuales al menos 20 heterodímeros han sido identificados. Se encontró que no existía utilidad clínica alguna de hacer un esfuerzo por reemplazar los criterios de Noyes et al. para el fechado endometrial por la expresión de las integrinas. Sin embargo, aquellas pacientes con infertilidad inexplicada, hidrosalpinx, endometriosis y enfermedad de ovarios poliquísticos todas han demostrado una expresión aberrante de integrinas que pudiera asociarse con pobres tasas de implantación relacionadas con la IVF. También se ha demostrado que la glicodelina muestra un pico durante la venta-

na putativa de implantación en los ciclos de reemplazo hormonal exógeno para la IVF con donación de óvulos.

Varias citoquinas diferentes pudieran desempeñar un papel modulando la receptividad endometrial. Se ha postulado que el factor estimulante de colonias de citoquinas (CSF)-1 desempeña un papel facilitando la adherencia del blastocisto debido a que se encuentra expresado abundantemente en el endometrio, y en aquellas ratonas con deterioro del gen para el CSF-1 se ven alteraciones reproductivas y son infértiles. La interleuquina-1 está involucrada en la adherencia e implantación del embrión al menos en el modelo de ratones, y la expresión alterada del factor inhibitorio de la leucemia (LIF, según sus siglas en inglés) se ha asociado con infertilidad al igual que las mutaciones en la región que codifica al gen del LIF en mujeres infértiles. La glicoproteína MUC1 también pudiera cumplir un papel mediando la implantación en muchas especies, y la deficiencia de MUC1 endometrial puede estar asociada con la pérdida gestacional recurrente.

Jones et al. identificaron nueve quimioquinas diferentes en el endometrio humano que tienen una regulación positiva variable del RNA mensajero (mRNA) durante la receptividad endometrial y el embarazo precoz. Al mismo tiempo, se ha visto identificado al endometrio como el tejido blanco de la acción de leptinas, mientras que el MRNA de la leptina es expresado durante la etapa de blastocisto, indicando un posible papel potencial en la interacción endometrial-blastocisto.

Aunque la identificación de estos biomarcadores de la receptividad uterina ha sido útil para definir las complejas interacciones celulares que regulan la implantación, desafortunadamente la utilidad clínica de este conocimiento no ha producido frutos hasta el momento. Poco se puede hacer todavía para reemplazar o controlar los mecanismos regulatorios que se encuentren desorganizados. El trabajo continuo en la aplicación clínica de este conocimiento científico básico tiene un gran potencial.

Los efectos de la estimulación ovárica sobre la receptividad endometrial

Aunque las tasas de embarazo asociadas con la IVF han mejorado dramáticamente durante la última década, las tasas de implantación todavía siguen siendo relativamente pobres (aproximadamente 15% a 25%) a pesar de que se transfieran embriones aparentemente saludables y de que otros factores subyacentes, tales como la calidad del oocito y del embrión, su edad y las técnicas de transferencia, todas claramente pueden hacer una diferencia, una porción significativa de los fracasos de la implantación probablemente sea debida a una receptividad endometrial alterada, quizás como el resultado directo de la estimulación ovárica o por el resultado indirecto del ambiente hormonal esteroideo anormal subsiguiente.

La combinación del citrato de clomifeno (CC) con las gonadotropinas menopáusicas humanas (hMG) alguna vez constituyó una elección popular para la estimulación ovárica en preparación para la recuperación de oocitos y la transferencia de embriones durante la IVF. Las biopsias endometriales realizadas en aquellas mujeres que recibían este protocolo de estimulación frecuentemente desplegaban un patrón avanzado (fechado endometrial mayor del esperado) lo que puede resultar en una interacción endometrial-blastocisto anormal. En un ciclo de IVF, el día de la recuperación de oocitos es usualmente designado artificialmente como el día 14. También se ha postulado que el CC crea un defecto de fase lútea y tiene efectos antiestrogénicos sobre el revestimiento endometrial. Recientemente también se ha demostrado que el CC produce una expresión aberrante de las integrinas endometriales al igual que un fracaso de la regulación negativa normal de los receptores de progesterona durante la ventana de implantación en mujeres que ovulan normalmente. Una tendencia creciente hacia el reemplazo del CC por los inhibidores de la aromatasas puede ayudar a evitar algunos de estos problemas asociados con el uso del CC, debido a que el anastrozol junto con la estimulación FSH puede tener un efecto positivo sobre la implantación murina.

Los estudios más recientes de la morfología endometrial en ciclos estimulados de IVF incluyen el uso de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRHa) en combinación con hMG o FSH y han sido muy bien resumidos por Bourgain y Devroy. Las tasas de implantación en ciclos donde se usan GnRHa son generalmente superiores a aquellas resultantes de estimulaciones sin usar un GnRHa alguno. Las biopsias endometriales en la fase preovulatoria antes de que ocurra cualquier elevación de la progesterona sérica de tales ciclos estimulados mostraban aspectos proliferativos acentuados y cambios secretorios precoces, mientras que las biopsias periovulatorias en el día de la recuperación generalmente mostraban un avance endometrial de 2 a 4 días. Al contrario de estos estudios, en un programa con tasas inusualmente elevadas de embarazo entre sus pacientes infértiles jóvenes, no se mostró diferencia alguna entre las tasas de implantación, embarazo y parto entre las pacientes de IVF con transferencia de embriones (IVF-ET, según sus siglas en inglés) y las recipientes de donación de oocitos, sugiriendo que los efectos de la estimulación ovárica sobre el endometrio en desarrollo pudiera tener un significado clínico mínimo.

El advenimiento de los clínicamente aceptables antagonistas de la GnRH (GnRHA) ha conducido a su uso en los programas de IVF alrededor del mundo. Las biopsias endometriales

realizadas en el día de la recuperación de oocitos en los ciclos FSH-GnRHA demostraban un fechado avanzado en todas las pacientes. No se estableció embarazo alguno en una serie de 55 pacientes siempre que el útero estuviera desfasado 3 días en el día de la recuperación de oocitos.

Son limitados por razones obvias los estudios directos sobre el endometrio en la fase lútea después de la IVF-ET, pero la mayor parte de los programas indican el soporte de la fase lútea con progesterona exógena (intramuscular [IM], vaginal u oral). Sin embargo, no se ha conducido ensayo controlado aleatorio alguno para evaluar la necesidad de este abordaje. En lugar del suplemento de progesterona, muchos programas usarán una segunda «inyección de refuerzo» de gonadotropina coriónica humana (hCG) durante la fase lútea 5 a 7 días después de la recuperación de oocitos para así estimular la producción de progesterona por parte del cuerpo lúteo, pero este abordaje puede colocar a la paciente estimulada en mayor riesgo de hiperestimulación ovárica.

El ambiente endometrial alterado en los ciclos estimulados puede resultar de los niveles elevados de exposición al estradiol sérico, de una exposición precoz y aumentada a la progesterona, o posiblemente incluso de los efectos directos de la hCG o los agonistas o antagonistas de la GnRH sobre el endometrio. Sea cual sea la causa, la presencia de un ambiente endometrial alterado puede representar parcialmente la causa de la persistencia de tasas de implantación relativamente pobres asociadas con las técnicas actuales de reproducción asistida.

Evaluación clínica del endometrio durante la reproducción asistida

La importancia del ambiente endometrial sobre las tasas de implantación ha conducido a la búsqueda de modalidades clínicamente útiles mediante las cuales se pueda predecir la presencia de un ambiente uterino favorable para la implantación de embriones en las pacientes con ciclos de IVF. La mayor parte de estas modalidades de imágenes usan el ultrasonido.

El endometrio despliega una respuesta de engrosamiento por el efecto hormonal en el ultrasonido a lo largo del ciclo. El grosor endometrial máximo puede medirse en la vista longitudinal como la distancia perpendicular entre las dos interfaces ecogénicas de las uniones endometrial-miometrial cerca del fondo (Fig. 4.3) y este puede correlacionarse con la receptividad endometrial. En general, el grosor del endometrio puede ayudar a predecir las tasas de embarazo, pareciendo que un grosor mínimo de 5 a 7 mm es necesario para que la implantación ocurra con éxito, sólo con raras excepciones. Debe señalarse que la utilidad de esta medición para la predicción del resultado del embarazo en la IVF-ET no está exenta de detractores.

Quizás más importante que el grosor propiamente dicho es la apariencia ultrasonográfica del revestimiento uterino. La triple línea o patrón trilaminar de la ecogenicidad del endometrio (Fig. 4.4) está asociada con los mejores resultados gestacionales en los ciclos de IVF-ET. La revisión de 117 ciclos con donación de oocitos mostró que el 91% de los ciclos donde ocurrió la concepción mostraron un patrón trilaminar en el ultrasonido en comparación con el 44% de los ciclos donde no ocurrió la concepción.

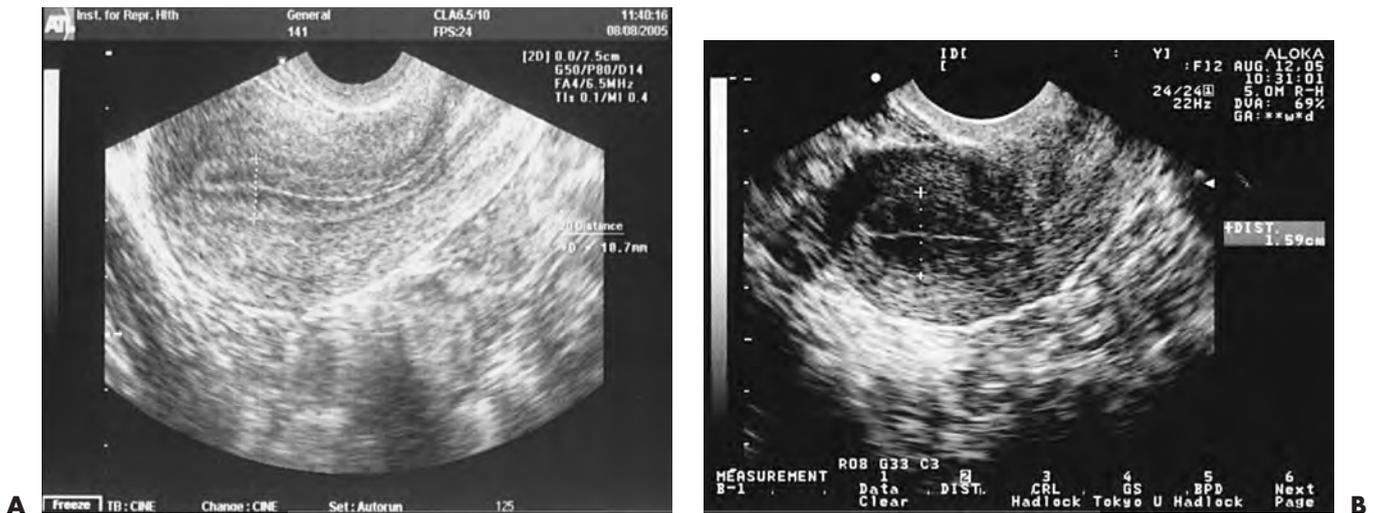


Figura 4.3 Medición del revestimiento endometrial en el ultrasonido transvaginal bidimensional.

La medición del flujo sanguíneo de la arteria uterina como un predictor de la receptividad uterina en la IVF ha sido en gran medida desalentadora. El índice de pulsatilidad (PI) durante o cerca del día de la transferencia de embriones generalmente no puede predecir la probabilidad de que ocurra embarazo en el ambiente de la reproducción asistida, aunque un valor del PI > 3 a 3,5 pudiera indicar una posibilidad pobre de concepción. El PI de la arteria uterina es problemático ya que es más representativo del ambiente uterino total (el cual en su mayor parte es miometrio) en lugar de representar al verdadero ambiente endometrial.

El volumen uterino ha sido examinado como un predictor de la receptividad uterina en la IVF-ET con resultados mixtos. Se observaron tasas de implantación disminuidas con volúmenes uterinos sonográficos de < 2 a 2,5 ml para la IVF-ET o la estimulación ovárica más inseminación intrauterina. Se señaló un volumen mínimo de 1,59 ml para el embarazo en 135 pa-

cientes que se sometieron a la IVF-ET, pero el volumen endometrial global no permitió la predicción exitosa del resultado subsiguiente de la IVF.

Varios autores han examinado la utilidad de la imagenología de resonancia magnética (RM) para la descripción de la anatomía uterina durante el ciclo menstrual normal, pero existe información limitada sobre la apariencia de la RM del endometrio durante la estimulación ovárica. La discusión anterior claramente indica que la modalidad de imagenología ideal con elevados valores predictivos para el resultado del embarazo producto de la IVF-ET todavía está por identificarse.

Factores clínicos uterinos que afectan a la IVF-ET

Aunque la ciencia básica detrás de la buena preparación uterina y la receptividad endometrial exitosa constituye un área fascinante, el practicante promedio todavía queda enfrentándose con la paciente que se somete a la IVF-ET y el reto de optimizar con seguridad las tasas de embarazo con cada procedimiento. Por lo tanto, es importante considerar aquellos factores clínicos uterinos que pudieran afectar a la receptividad uterina.

El papel que juegan los miomas en la reproducción ha sido fuertemente debatido durante mucho tiempo. Sin embargo, una revisión amplia de la data sugiere que tanto el tamaño como la localización de los miomas constituyen factores determinantes críticos en cuanto a su impacto sobre la reproducción asistida, siendo aquellos fibromas más voluminosos y aquellos que sean submucosos los que desempeñan el papel más importante (Fig. 4.5). La distorsión de la cavidad por los miomas afecta al resultado de la IVF, y la miomectomía está indicada en tales casos al igual que en pacientes con fibromas voluminosos y fracasos repetidos de la IVF, aunque incluso los pequeños fibromas intramurales pudieran afectar adversamente el resultado de la IVF.

Aunque hay poca disponibilidad si es que existe con respecto a la data prospectiva del papel que desempeñan los pólipos intrauterinos en la IVF-ET, pudiera presentarse un argumento análogo al de los fibromas submucosos. Aquellos pólipos identi-



Figura 4.4 Una apariencia trilaminar o de triple línea del revestimiento uterino en el ultrasonido transvaginal bidimensional está asociada con una implantación favorable después de la IVF-ET.

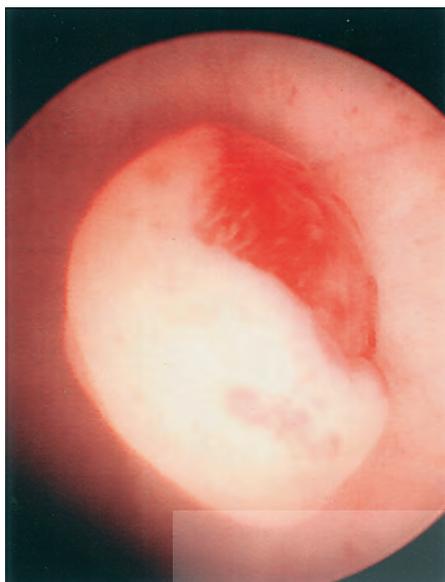


Figura 4.5 Vista histeroscópica de un fibroma intracavitario que pudiera afectar a la implantación del embrión.

ficados en el momento de la evaluación deben removerse histeroscópicamente (Fig. 4.6).

Se ha demostrado recientemente que los hidrosalpinx tienen un efecto dramático sobre el resultado de la IVF-ET. Debido a que la IVF fue originalmente desarrollada para tratar a pacientes con enfermedad tubárica intratable, es irónico que las pacientes con las peores trompas puedan tener las tasas de embarazo dramáticamente reducidas y las tasas de aborto dramáticamente aumentadas siempre que se dejen los hidrosalpinx *in situ*. Una revisión de la base de datos Cochrane concluyó que las probabilidades de un embarazo subsiguiente y el nacimiento de un



Figura 4.6 Vista histeroscópica de pólipos uterinos descubiertos durante la evaluación clínica de una paciente que se está preparando para la fertilización *in vitro*.

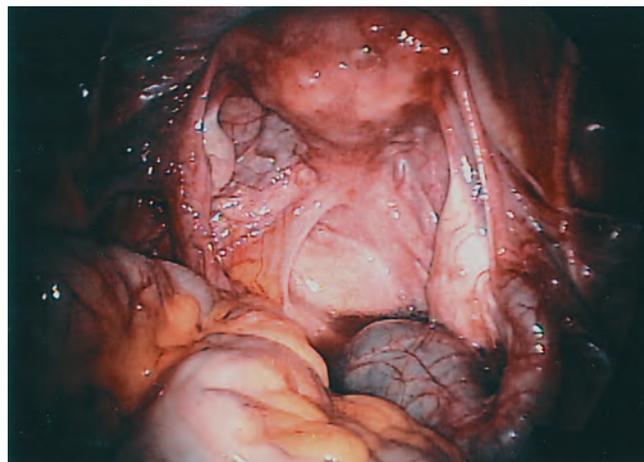


Figura 4.7 Vista laparoscópica de un gran hidrosalpinx ocluido. La remoción de los hidrosalpinx antes del tratamiento mejora el resultado de la IVF-ET.

recién nacido vivo fueron más que duplicadas mediante la remoción laparoscópica del hidrosalpinx antes de la IVF-ET. Se ha demostrado que la remoción de los hidrosalpinx (Fig. 4.7) mejora los biomarcadores de la receptividad endometrial con incrementos en la expresión de la integrinas y LIF.

Cuando se lleve a cabo la salpingectomía en mujeres que desean fertilidad, es importante que se preserve cuidadosamente la irrigación sanguínea ovárica. Siempre que se use el cauterio durante la salpingectomía, se debe tener cuidado de permanecer inmediatamente por debajo de la trompa y lejos de la irrigación sanguínea ovárica principal. La salpingectomía total pudiera no ser completada con seguridad vía laparoscópica en algunas mujeres con adherencias pélvicas severas. En estas circunstancias, la interrupción cornual de la trompa todavía proporcionará algún beneficio para el resultado de la IVF. Cuando se toma esta opción, también puede llevarse a cabo una salpingostomía lineal a lo largo de la trompa despegada de tal manera de prevenir una mayor acumulación de fluido en el hidrosalpinx.

Las anomalías congénitas del tracto reproductivo también pueden afectar el resultado del embarazo. Se ha señalado que las tasas de implantación después de la IVF-ET son especialmente bajas en aquellas mujeres con útero unicorne o didelfo (Fig. 4.8). Aquellas con útero subtabicado corregido (Fig. 4.9) pudieran tener resultados algo mejores. De manera similar, la presencia de una combinación de un útero en forma de T con una cavidad constreñida consecutiva a la exposición al dietilestilbestrol (DES) pudieran afectar adversamente a la implantación del embrión después de la IVF-ET.

Evaluación clínica de la cavidad uterina antes de la IVF-ET

Dada la importancia de los factores discutidos previamente, no debe sorprender que deba llevarse a cabo una cuidadosa evaluación de la cavidad uterina antes de la IVF-ET. Existe debate con respecto al método óptimo de lograr este objetivo. Tradicionalmente, se ha realizado la histerosalpingografía (HSG) para evaluar la cavidad



Figura 4.8 Vista ultrasonográfica transvaginal bidimensional de un útero didelfo en una mujer que se está sometiendo a estimulación ovárica para una IVF-ET. Ambas cavidades endometriales se ven con claridad.

uterina así como a las trompas de Falopio en mujeres infértiles. Aunque la data obtenida con respecto al status tubárico puede ser invaluable, especialmente si se diagnostica algún hidrosalpinx, la HSG pudiera conllevar una inadecuada sensibilidad y especificidad antes de realizar la IVF-ET. Se ha reportado que la HSG tiene una especificidad del 80,4%, una sensibilidad del 81,2% y una tasa de falsos-positivos y falsos-negativos del 30,1% y 8%, respectivamente, en lo que respecta a patologías intrauterinas.

La sonografía con infusión de solución salina (sonohisterografía) utiliza una infusión hacia dentro de la cavidad uterina para que proporcione un mayor contraste y mejore las imágenes de la cavidad en el ultrasonido transvaginal (Fig. 4.10). Ha demostrado ser superior a la ultrasonografía transvaginal sólo para la detección de lesiones intrauterinas antes de la IVF-ET con una sensibilidad y especificidad del 98 y 94%, respectivamente, y representa una alternativa más efectiva en cuanto a los costos con respecto a la histeroscopia. Un gran inconveniente de la sonohisterografía es que no permite el tratamiento concurrente de las lesiones identificadas.

Sin embargo, la histeroscopia (ya sea quirúrgica ambulatoria o en el consultorio) sigue siendo el estándar de oro en contra del cual las otras modalidades son comparadas. Un estudio reciente de 421 pacientes que se sometieron a dos o más ciclos de IVF-ET que fracasaron demostró que el 26% de las pacientes con una HSG normal tenían hallazgos histeroscópicos anormales que pudieron corregirse en el consultorio y resultaron en mejorías significativas de las tasas de embarazo. De forma similar, otra serie de 55 pacientes con dos fracasos previos de IVF-ET y hallazgos normales en la HSG se sometieron a histeroscopia, y de ellas el 45% presentó anomalías uterinas. Las tasas de embarazo y de implantación fueron significativamente mayores en aquellas pacientes que fueron tratadas por anomalías uterinas en comparación con aquellas que tenían cavidades normales en la histeroscopia.

Un estudio muy grande describió la experiencia con la histeroscopia en el consultorio en 1.000 mujeres consecutivas que se

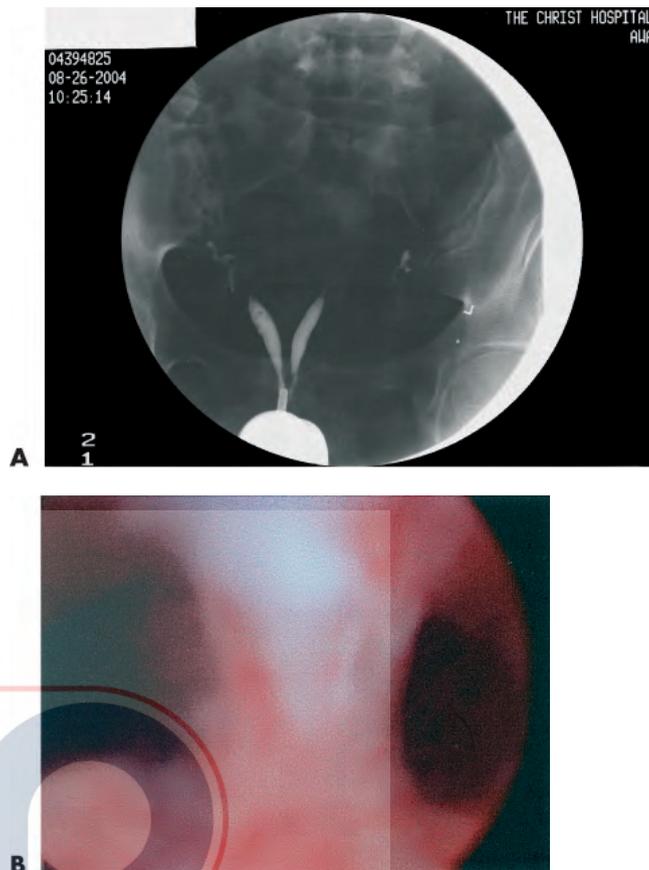


Figura 4.9 A: La histerosalpingografía muestra un gran tabique uterino. No puede distinguirse con respecto a un útero bicorne en ausencia de una cuidadosa evaluación del contorno externo del útero. **B:** Vista histeroscópica del mismo útero tabicado mostrando la clásica apariencia en «cañón de escopeta» del tabique. (Cortesía de Sherif G. Awadalla, MD).

sometieron a IVF-ET teniendo el 38% de las pacientes lesiones identificadas, primariamente como pólipos y fibromas submucosos. Los autores no reportaron complicación alguna en esta población muy grande. Por lo tanto, la evaluación histeroscópica de la cavidad uterina antes de la IVF-ET, especialmente en aquellas mujeres con fracasos previos de la implantación, pudiera proporcionar información útil y mejorar potencialmente el éxito de la IVF-ET.

Técnicas de transferencia y el útero

En última instancia, la destreza clínica desempeñará un papel en los resultados de la IVF-ET, debido a que el éxito de la implantación será poco probable a pesar de tener buenos embriones y un ambiente endometrial favorable siempre que los embriones no sean transferidos de una forma traumática en el área apropiada del útero. La guía con el ultrasonido transabdominal durante la transferencia de embriones (Fig. 4.11) mejora las tasas de implantación y embarazo y debe incorporarse rutinariamente en la práctica clínica.

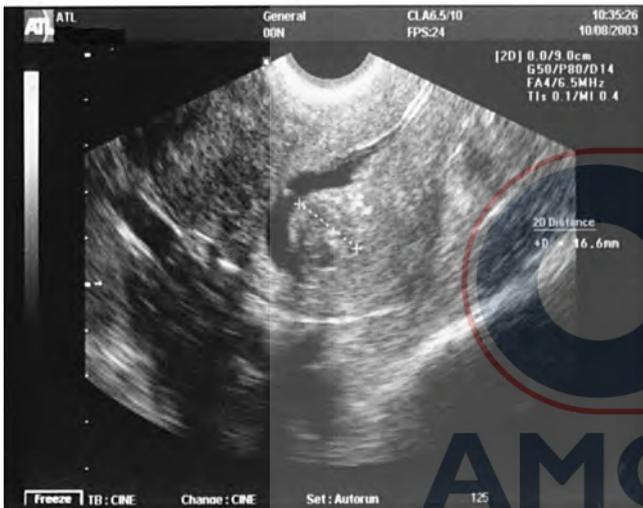


Figura 4.10 Sonografía con infusión de solución salina delineando una lesión intracavitaria que se confirmó era un mioma en el momento de la histeroscopia.

La elección de los catéteres para la transferencia de embriones también pudiera impactar de manera importante las tasas de embarazo. Un gran metaanálisis favorece el uso del catéter blando versus el firme para la transferencia de embriones con elevado grado de importancia. Y cuando se colocan los embriones en el útero, la data más reciente sugiere que una localización más alejada con respecto al fondo de la que previamente se favorecía puede mejorar las tasas de implantación.

Resumen

Se han hecho grandes avances para dilucidar el papel del útero en el éxito del resultado de la IVF-ET. Igualmente se ha mejorado en gran medida la identificación de los biomarcadores de la receptividad uterina al igual que de la expresión de las proteínas involucradas en el proceso de implantación. Los avances clínicos de la terapia de la IVF-ET en base a este nuevo conocimiento sigue siendo un área



Figura 4.11 Imagen ultrasonográfica bidimensional transabdominal de la transferencia de embriones. La punta ecogénica del catéter de transferencia puede verse cerca del fondo en el centro de la cavidad endometrial. Puede verse la burbuja de aire marcando a los embriones en posición distal con respecto a la punta del catéter.

excitante de promesas que actualmente están por cumplirse, ya que es aparente que una pobre receptividad uterina después de la estimulación ovárica y el subsiguiente fracaso de la implantación sigue siendo un impedimento importante del éxito de la IVF. A pesar de las limitaciones, las mejoras en la evaluación clínica del útero, tanto antes como durante los ciclos de IVF, al igual que de las técnicas de la ET han contribuido a mejorar marcadamente las tasas de éxito de la IVF-ET durante los últimos 15 años.

Agradecimientos

Deseo agradecer la guía y asistencia editorial del Dr. Sherif G. Awadalla del Institute for Reproductive Health en Cincinnati, Ohio, durante la preparación de este capítulo.

Bibliografía

- Abdalla HI, Brooks AA, Johnson MR, et al. Endometrial thickness: a predictor of implantation in ovum recipients? *Hum Reprod.* 1994;9:363–365.
- Abou-Setta AM, Al-Inany HG, Mansour RT, et al. Soft versus firm embryo transfer catheters for assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2005;20(11):3114–3121.
- Anderson AR, Wilkinson SS, Price S, et al. Reduction of high order multiples in frozen embryo transfers. *Reprod Biomed Online.* 2005;10:402–405.
- Aplin JD, Hey NA, Li TC. MUC1 as a cell surface and secretory component of endometrial epithelium: reduced levels in recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol.* 1996;35:261–266.
- Aytöz A, Ubalsi F, Tournaye H, et al. The predictive value of uterine artery blood flow measurements for uterine receptivity in an intracytoplasmic sperm injection program. *Fertil Steril.* 1997;68:935–937.

- Bentin-Ley U, Sjogren A, Nilsson L, et al. Presence of uterine pinopodes at the embryo-endometrial interface during human implantation in vitro. *Hum Reprod.* 1999;14: 515–520.
- Bildirici I, Bukulmez O, Ensari A, et al. A prospective evaluation of the effect of salpingectomy on endometrial receptivity in cases of women with communicating hydrosalpinges. *Hum Reprod.* 2001;16:2422–2426.
- Bourgain C, Devroey P. The endometrium in stimulated cycles for IVF. *Human Reprod Update.* 2003;9:515–522.
- Brooks M, Zietman A. *Clinical Embryology: A Color Atlas and Text.* Boca Raton, FL: CRC Press; 1998.
- Buckett WM. A meta-analysis of ultrasound-guided versus clinical touch embryo transfer. *Fertil Steril.* 2003;80(4): 1037–1041.
- Bustillo M, Krysa LW, Coulam CB. Uterine receptivity in an oocyte donation programme. *Hum Reprod.* 1995;10: 442–445.
- Centers for Disease Control and Prevention. 2002 Assisted Reproductive Technology Success Rates. National Summary and Fertility Clinic Reports. Atlanta: CDC; 2004.
- Cervero A, Horcajadas JA, Martin J, et al. The leptin system during human endometrial receptivity and preimplantation development. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89: 2442–2451.
- Cook CL, Schroeder JA, Yussman MA, et al. Induction of luteal phase defect with clomiphene citrate. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;149:613–616.
- Damario MA, Lesnick TG, Lessey BA, et al. Endometrial markers of uterine receptivity utilizing the donor oocyte model. *Hum Reprod.* 2001;16:1893–1899.
- Davies MC, Anderson MC, Mason BA, et al. Oocyte donation: the role of endometrial receptivity. *Hum Reprod.* 1990;5:862–869.
- Demiro A, Gurgan T. Effect of treatment of intrauterine pathologies with office hysteroscopy in patients with recurrent IVF failure. *Reprod BioMed Online.* 2004;8: 590–594.
- Devroey P, Pados G. Preparation of endometrium for egg donation. *Hum Reprod Update.* 1998;4:856–861.
- Fleischer AC, Herbert CM, Sacks GA, et al. Sonography of the endometrium during conception and nonconception cycles of in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril.* 1986;46:442–447.
- Frankfurter D, Trimarchi JB, Silva CP, et al. Middle to lower uterine segment embryo transfer improves implantation and pregnancy rates compared with fundal embryo transfer. *Fertil Steril.* 2004;81:1273–1277.
- Garcia JE, Acosta AA, Hsiu JG, et al. Advanced endometrial maturation after ovulation induction with human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1984;41: 31–35.
- Gerli S, Gholami H, Manna C, et al. Use of ethinyl estradiol to reverse the antiestrogenic effects of clomiphene citrate in patients undergoing intrauterine insemination: a comparative, randomized study. *Fertil Steril.* 2000;73: 85–89.
- Giess R, Tanasescu I, Steck T, et al. Leukaemia inhibitory factor gene mutations in infertile women. *Mol Hum Reprod.* 1999;5:581–586.
- Gonen Y, Casper RF. Prediction of implantation by the sonographic appearance of the endometrium during controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization (IVF). *J In Vitro Fert Embryo Transf.* 1990;7:146–152.
- Harper MK. The implantation window. *Balliere's Clin Obstet Gynecol.* 1992;6:351–371.
- Hart R, Khalaf Y, Yeong CT. A prospective controlled study of the effect of intramural uterine fibroids on the outcome of assisted conception. *Hum Reprod.* 2001;16: 2411–2417.
- Heinonen PK, Kuismanen K, Ashorn R. Assisted reproduction in women with uterine anomalies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000;89:181–184.
- Hey NA, Li TC, Devine PL, et al. MUC1 in secretory phase endometrium: expression in precisely dated biopsies and flushings from normal and recurrent miscarriage patients. *Hum Reprod.* 1995;10:2655–2662.
- Hinckley MD, Milki AA. 1000 Office-based hysteroscopies prior to in vitro fertilization: feasibility and findings. *JSL.* 2004;8:103–107.
- Johnson NP, Mak W, Sowter MC. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD002125.
- Jones, RL, Hannan NJ, Kaitu'u T, et al. Identification of chemokines important for leukocyte recruitment to the human endometrium at the times of embryo implantation and menstruation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:6155–6167.
- Karaer O, Vatansever HS, Oruc S, et al. The aromatase inhibitor anastrozole is associated with favorable embryo development and implantation markers in mice ovarian stimulation cycles. *Fertil Steril.* 2005;83:1797–1806.
- Karande VC, Lester RG, Muasher SJ, et al. Are implantation and pregnancy outcome impaired in diethylstilbestrol-exposed women after in vitro fertilization and embryo transfer? *Fertil Steril.* 1990;54:287–291.
- Keenan JA, Herbert CM, Bush JR, et al. Diagnosis and management of out-of-phase endometrial biopsies among patients receiving clomiphene citrate for ovulation induction. *Fertil Steril.* 1989;51:964–967.
- Kim AH, McKay H, Keltz MD, et al. Sonohysterographic screening before in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1998;69:841–844.
- Klentzeris LD. The role of endometrium in implantation. *Hum Reprod.* 1997;12:S170–175.
- Kodaman PH, Taylor HS. Hormonal regulation of implantation. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2004;31:745–766.
- Kolibianakis E, Bourgain C, Platteau P, et al. Abnormal endometrial development occurs during the luteal phase of nonsupplemented donor cycles treated with recombinant follicle-stimulating hormone and gonadotropin-releasing hormone antagonists. *Fertil Steril.* 2003;80:464–466.
- Kovacs P, Matyas S, Boda K, et al. The effect of endometrial thickness on IVF/ICSI outcome. *Hum Reprod.* 2003;18: 2337–2341.
- Laird SM, Tuckerman EM, Dalton CF, et al. The production of leu-

- kaemia inhibitory factor by human endometrium: presence in uterine flushings and production by cells in culture. *Hum Reprod.* 1997;12:569–574.
- Lavergne N, Aristizabal J, Zarka V, et al. Uterine anomalies and in vitro fertilization: what are the results? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996;68:29–34.
- Lessey BA. Endometrial receptivity and the window of implantation. *Balliere's Clin Obstet Gynecol.* 2000;14: 775–788.
- Lessey BA. The role of the endometrium during embryo implantation. *Hum Reprod.* 2000; 15:39–50.
- Levi AJ, Drews MR, Bergh PA, et al. Controlled ovarian hyperstimulation does not adversely affect endometrial receptivity in in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril.* 2001;76:670–674.
- Li R, Lu L, Hao G, et al. Abdominal ultrasound-guided embryo transfer improves clinical pregnancy rates after in vitro fertilization: experiences from 330 clinical investigations. *J Assist Reprod Genet.* 2005;22:3–8.
- Lindhard A, Bentin-Ley U, Ravn V, et al. Biochemical evaluation of endometrial function at the time of implantation. *Fertil Steril.* 2002;78:221–233.
- Ma W, Song H, Das S, et al. Estrogen is a critical determinant that specifies the duration of the window of uterine receptivity for implantation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100:2963–2968.
- Messegueur M, Alpin JD, Caballero-Campo P, et al. Human endometrial mucin MUC1 is up-regulated by progesterone and down-regulated in vitro by the human blastocyst. *Biol Reprod.* 2001;64:590–601.
- Michalas S, Loutradis D, Drakakis P, et al. A flexible protocol for the induction of recipient endometrial cycles in an oocyte donation programme. *Hum Reprod.* 1996;11: 1063–1066.
- Mitwally MF, Biljan MM, Casper RF. Pregnancy outcome after the use of an aromatase inhibitor for ovarian stimulation. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:381–386.
- Navot D, Laufer N, Kopolovic J, et al. Artificially induced endometrial cycles and establishment of pregnancies in the absence of ovaries. *N Engl J Med.* 1986;314:806–811.
- Navot D, Scott RT, Drosch K. The window of embryo transfer and the efficiency of human conception in vitro. *Fertil Steril.* 1991;55:114–118.
- Nikas G. Pinopodes as markers of endometrial receptivity in clinical practice. *Hum Reprod.* 1999;14S2:99–106.
- Nikas G, Develioglu OH, Toner JP, et al. Endometrial pinopodes indicate a shift in the window of receptivity in IVF cycles. *Hum Reprod.* 1999;14:787–792.
- Noyes RW, Hertig AI, Rock J. Dating the endometrial biopsy. *Fertil Steril.* 1950;1:3–25.
- Oliveira FG, Abdelmassih VG, Diamond MP, et al. Uterine cavity findings and hysteroscopic interventions in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer who repeatedly cannot conceive. *Fertil Steril.* 2003;80:1371–1375.
- Palomino WA, Fuentes A, Gonzalez RR, et al. Differential expression of endometrial integrins and progesterone receptor during the window of implantation in normo-ovulatory women treated with clomiphene citrate. *Fertil Steril.* 2005;83:587–593.
- Paulson RJ, Sauer MV, Lobo RA. Embryo implantation after human in vitro fertilization: importance of endometrial receptivity. *Fertil Steril.* 1990;53:870–874.
- Pollard JW. Role of colony-stimulating factor-1 in reproduction and development. *Mol Reprod Dev.* 1997;46: 54–60.
- Preutthipan S, Linasmita V. A prospective comparative study between hysterosalpingography and hystero-scopy in the detection of intrauterine pathology in patients with infertility. *J Obstet Gynaecol Res.* 2003;29:33–37.
- Rackow BW, Arici A. Fibroids and in-vitro fertilization: which comes first? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2005; 17(3):225–231.
- Raga F, Bonilla-Musoles F, Casan EM, et al. Assessment of endometrial volume by three-dimensional ultrasound prior to embryo transfer: clues to endometrial receptivity. *Hum Reprod.* 1999;14:2851–2854.
- Ragni G, Diaferia D, Vegetti W, et al. Effectiveness of sonohystero-graphy in infertile patient work-up: a comparison with transvaginal ultrasonography and hysteroscopy. *Gynecol Obstet Invest.* 2005;59:184–188.
- Rogers P, Leeton J. Uterine receptivity and embryo transfer. In: Trounson AO, Gardner DK, eds. *Handbook of In Vitro Fertilization.* 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2000:499–528.
- Roma Dalfo A, Ubeda B, Ubeda A, et al. Diagnostic value of hysterosalpingography in the detection of intrauterine abnormalities: a comparison with hysteroscopy. *Am J Roentgenol.* 2004;183:1405–1409.
- Rosenwaks Z. Donor eggs: their application in modern reproductive technologies. *Fertil Steril.* 1987;6:895–909.
- Sallam HN, Sadek SS. Ultrasound-guided embryo transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril.* 2003;80:1042–1046.
- Schild RL, Knobloch C, Dorn C, et al. Endometrial receptivity in an in vitro fertilization program as assessed by spiral artery blood flow, endometrial thickness, endometrial volume, and uterine artery blood flow. *Fertil Steril.* 2001;75:361–366.
- Seli E, Kayisli UA, Cakmak H, et al. Removal of hydrosalpinges increases endometrial leukaemia inhibitory factor (LIF) expression at the time of the implantation window. *Hum Reprod.* 2005;20(11):3012–3017.
- Simon C, Frances A, Piquette GN, et al. Embryonic implantation in mice is blocked by interleukin-1 receptor antagonist. *Endocrinology.* 1994;134:521–528.
- Steer CV, Campbell S, Tan SL, et al. The use of transvaginal color flow imaging after in vitro fertilization to identify optimum uterine conditions before embryo transfer. *Fertil Steril.* 1992;57:372–376.
- Sterzik K, Dallenbach C, Schneider V, et al. In vitro fertilization: the degree of endometrial insufficiency varies with the type of ovarian stimulation. *Fertil Steril.* 1988;50: 457–462.

- Stovall DW, Parrish SB, Van Voorhis BJ. Uterine leiomyomas reduce the efficacy of assisted reproduction cycles: results of a matched follow-up study. *Hum Reprod.* 1998;13:192-197.
- Surveyor GA, Gendler SJ, Pemberton L, et al. Expression and steroid hormonal control of Muc-1 in the mouse uterus. *Endocrinology.* 1995;136:3639-3647.
- Testart J, Forman R, Belaisch-Allart J, et al. Embryo quality and uterine receptivity in in-vitro fertilization cycles with or without agonists of gonadotrophin-releasing hormone. *Hum Reprod.* 1989;4:198-201.
- Turnbull LW, Lesny P, Killick SR. Assessment of uterine receptivity prior to embryo transfer: a review of currently available imaging modalities. *Hum Reprod Update.* 1995;1:505-514.
- Welker BG, Gembruch U, Diedrich K, et al. Transvaginal sonography of the endometrium during ovum pickup in stimulated cycles for in vitro fertilization. *J Ultrasound Med.* 1989;8:549-553.
- Yaman C, Ebner T, Sommergruber M, et al. Role of three-dimensional ultrasonographic measurement of endometrium volume as a predictor of pregnancy outcome in an IVF-ET program: a preliminary study. *Fertil Steril.* 2000;74: 797-801.
- Younis JS, Mordel N, Lewin A, et al. Artificial endometrium preparation for oocyte donation: the effect of estrogen stimulation on clinical outcome. *J Assist Reprod Genet.* 1992;9:222-227.
- Younis JS, Simon A, Laufer N. Endometrial preparation: lessons from oocyte donation. *Fertil Steril.* 1996;66:873-884.
- Zhang X, Chen C, Confino E, et al. Increased endometrial thickness is associated with improved treatment outcome for selected patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril.* 2005;83:336-340.

