

En esta sección los trabajos presentados deberán reunir las siguientes condiciones:

1. Deberán estar escritos en castellano.
2. Preferentemente en Word.
3. No deberán superar preferentemente las 25 carillas de hoja tamaño A4, escritas en cuerpo de letra 12, a doble espacio.
4. El ordenamiento de los mismos deberá seguir la estructura clásica de:
 - a. Título.
 - b. Autores, centro al que pertenecen y correo electrónico de contacto.
 - c. Resumen en castellano y en inglés (excluyente) de no más de 200 palabras.
 - d. Palabras clave: no más de 5 (cinco).
 - e. Introducción.
 - f. Material y métodos.
 - g. Resultados.
 - h. Discusión.
5. Las abreviaturas deberán ser definidas al ser mencionadas por primera vez,

excepto aquellas aceptadas por convención (por ejemplo, FIV, ICSI, etc).

6. Tablas y cuadros: en blanco y negro, teniendo especial cuidado de ser bien referidos desde el texto.
 7. Figuras: todas serán en blanco y negro.
 8. Bibliografía: las citas se harán en el texto y se ordenarán en forma correlativa al final del trabajo por orden de aparición. Las citas de revistas deberán consignarse de la siguiente manera:
 - a) apellido completo e iniciales de los 3 primeros autores, sin puntos y separados por comas; si hubiera más, puede colocarse "et al"; b) título del trabajo; c) abreviatura del nombre de la revista (tal como figuran en el Index Medicus); y e) año, volumen, número de la revista (optativo), página inicial y final.
- En todos los casos el envío de trabajos, comentarios y publicaciones deberá hacerse por correo electrónico a la dirección de la secretaria de SAMeR: info@samer.org.ar

Receptividad endometrial: La ecografía Doppler y la aplicación de sildenafil ofrecen mejores resultados en pacientes con fracasos en los tratamientos de fertilización *in vitro*. Resultados preliminares

Edgardo Andreatta, Alfredo C Elena, Claudio R Distilo, Guillermo Landi, Carmen E Machado, Alicia I Pené, Néstor A Pirrotta

CRECER - Centro Especializado en Reproducción y Genética Humana.
San Luis 2176 Piso 3º, Ciudad de Mar del Plata, Argentina.

Reproducción 2015;30:63-71

Resumen

*Cuando todos los factores estudiados en fertilidad no justifican el fracaso en los tratamientos de reproducción asistida, se torna un desafío para el especialista en medicina reproductiva. En búsqueda de marcadores que mejoren las tasas de embarazo se han desarrollado diferentes esquemas terapéuticos. El estudio de vascularización uterina mediante Power Doppler y la aplicación del sildenafil han sido implementados en este ámbito con resultados prometedores. **Objeti-***

*vo. Estimar valores promedio de índice de pulsatilidad (IP) y puntos vasculares subendometriales en pacientes que logran embarazo con procedimientos de fertilización in vitro (FIV) en tratamiento con sildenafil vía vaginal. **Metodología.** Estudio longitudinal y prospectivo en pacientes con fracasos en tratamientos de FIV y que por presentar en el estudio Doppler de arterias uterinas un $IP > 3$ se indicó sildenafil vía vaginal. **Resultados.** Se han incluido en este trabajo preliminar 12 pacientes. El IP se encontró por encima del valor esperado en el 100%, recibiendo tratamiento con sildenafil durante 14 a 23 días. Del total, 10 (83%) embarazaron y 2 (17%) no. **Conclusiones.** La realización del doppler y utilización de sildenafil constituyen una opción terapéutica válida en este grupo de pacientes. Los valores promedio de IP y de puntos vasculares subendometriales fueron de 2,67 y 4 respectivamente. Continuamos desarrollando en nuestro centro este*

Correspondencia: Carmen E Machado
Tel. +54223 491 7117/4938128 Cel. +549223 155584935
E-mail: cemachado79@gmail.com

protocolo de investigación cuyos resultados finales serán publicados posteriormente.

Palabras claves. Fertilización *in vitro*, índice de pulsatilidad, puntos vasculares subendometriales, sildenafilafil.

Endometrial receptivity: Doppler and Sildenafil offer better outcomes in patients with IVF failure. Preliminary results

Summary

When all issues studied in fertility do not justify the failure in assisted reproduction treatments it becomes a challenge for reproductive medicine specialists. Looking for markers that improve pregnancy rates different therapeutic schemes have been developed. The study of uterine vascularization by Power Doppler and sildenafil application has been successfully improved.

Objective. *To estimate average value pulsatility index (PI) and subendometrial vessels points in patients who get pregnant with in vitro fertilization procedures on treatment with sildenafil vaginally.* **Methodology.** *Longitudinal and prospective study in patients with failure on previous IVF treatments and on those who show PI >3 in uterine arteries Doppler study medicated with sildenafil vaginally.* **Results.** *12 patients have been included this preliminary study. The PI was above the expected value in all patients (100%), receiving sildenafil for 14 a 23 days; 10 (83%) of all got pregnant and 2 (17%) didn't.* **Conclusions.** *Doppler implementation and use of sildenafil are useful therapeutic options in this group of patients. PI and subendometrial vascularity points average values were 2,67 and 4 respectively. We continue to develop this research protocol in our institute and the final results shall be published at a later date.*

Key words. *In vitro fertilization, pulsatility index, subendometrial vessels points, sildenafilafil.*

Introducción

En el año 1978 nace Louise Brown, la primera niña de la historia concebida tras una fecundación *in vitro* en la Clínica Bourn Hall de Londres. Desde entonces la medicina reproductiva, y más con-

cretamente la reproducción asistida, ha sido uno de los campos de la ginecología de mayor crecimiento e innovación en los últimos años.^{1,2}

El tratamiento de la infertilidad mediante técnicas de reproducción asistida, específicamente la fertilización *in vitro* (FIV) y la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), han sido objeto de importantes avances, destacándose el desarrollo de técnicas que han mejorado la selección de embriones con potencial de implantación con transferencia de un solo embrión que reduzca el riesgo de gestación múltiple.³

Los determinantes del éxito de las técnicas de FIV e ICSI son múltiples y los métodos disponibles en la actualidad no han alcanzado todavía la sensibilidad y especificidad suficiente para predecir la implantación y/o embarazo.^{2,3}

La identificación de los factores embrionarios y marcadores endometriales con capacidad de predecir la implantación podrían incrementar las tasas de éxito en la FIV e ICSI.^{4,5,7}

Durante los últimos años se ha intentado establecer la relación de los factores involucrados en la receptividad, siendo hasta el momento la histeroscopia con o sin toma de biopsia considerada como el método *gold standard* para diagnóstico de patología endometrial en la falla implantatoria.^{5,6}

El endometrio es el tejido que tapiza la cavidad uterina, es activo, dinámico y cumple como función principal permitir la implantación del embrión y el desarrollo fetal; y como funciones básicas tiene la capacidad de adhesión (receptividad endometrial) y participación activa en la invasión (placentación, desarrollo fetal). Sufre cambios periódicos que son la base del ciclo menstrual, y son necesarios para la adquisición del estado receptivo, imprescindible para la implantación embrionaria y el desarrollo de la gestación.³

La receptividad endometrial ha sido estudiada desde diferentes aspectos basados en sus componentes celulares, bioquímicos, genético-moleculares, inmunológicos y vasculares.^{7,8}

Se ha relacionado en múltiples estudios al patrón morfológico con dicha receptividad, demostrando de forma repetida que el patrón trilaminar es mejor que el hiperecogénico (Cohen 1992; Fanchin 2000; Killick 2007), así como también se ha relacionado el grosor endometrial menor de 6 mm con fallas en la implantación.^{8,11}

La implantación embrionaria es un proceso complejo que requiere de un embrión competente y un endometrio receptivo, así como el establecimiento de un proceso denominado “estrecho diálogo endometrio-embrión”. Tiene lugar durante un breve período de tiempo donde el tejido endometrial alcanza un estado receptivo expresando moléculas que son necesarias para el proceso de implantación. Este período se conoce como ventana de implantación y tiene lugar alrededor del día 19 a 23 del ciclo (día 5° a 9° post ovulatorio).^{9,10}

La implantación depende de:

- La calidad embrionaria.
- La receptividad endometrial.
- La técnica de transferencia.
- Una fase lútea adecuada.
- Factores combinados o inexplicables con los métodos de estudio disponibles.

Otro aspecto relevante es que el endometrio en su preparación para recibir al embrión, experimenta una serie de cambios, que requieren la remodelación dinámica de la microvasculatura endometrial mediante la angiogénesis.¹³

La angiogénesis se produce durante el desarrollo del folículo ovárico hasta la formación del cuerpo lúteo, el desarrollo endometrial, la implantación y la placentación. La misma ocurre por mecanismo de intususpección (crecimiento por adición de tabiques celulares dentro de vasos) y elongación, la cual es regulada por óxido nítrico (ON), metaloproteasas de la matriz y factores de crecimiento (FGF, FGE y VEGF).¹³

Varios estudios han expuesto que la ecografía *Power Doppler* es una prueba no invasiva que podría revelar anomalías en la perfusión.^{9,10,13}

Doppler de arterias uterinas y subendometrial

Con el advenimiento del *Power Doppler*, a partir de 1988, se obtuvieron datos relevantes sobre la vascularización y perfusión observando una diferencia significativa en el IP entre las mujeres embarazadas y no embarazadas sugiriendo que podría utilizarse como predictor de receptividad uterina en tratamientos de reproducción asistida (TRA).^{11,12}

El estudio de perfusión uterina mediante Doppler:

- Es una prueba no invasiva, fácil y reproducible.

- Podría predecir la capacidad de implantación y revelar problemas de infertilidad inexplicables.
- Detecta anomalías a nivel endometrial.

Según estudios realizados la tasa de embarazos es inversamente proporcional al IP de las arterias uterinas (AU). En pacientes sometidas a TRA el éxito es más frecuente cuando los flujos vasculares en AU están próximos a los que se observan en mujeres fértiles durante la implantación con índice de resistencia (IR) < 0,75 e índice de pulsatividad (IP) < 1,5. Sin embargo, en las publicaciones hasta la fecha sólo se ha demostrado ausencia de embarazo con IP > 3.⁹⁻¹¹

La alta resistencia (medida como IR) en las AU al final de la fase folicular predice escasa receptividad endometrial.¹¹

La determinación de flujos vasculares en las AU de mujeres estériles comparados con mujeres que han gestado demostró que el déficit vascular uterino es una entidad real. Actualmente se considera que es causa de un 5 a 10% de los casos de esterilidad de origen desconocido y que hasta el 95% de las pacientes sin flujo diastólico en la fase lútea son estériles.^{13,16}

Cambios vasculares durante el ciclo

Durante todo el ciclo menstrual se observa flujo diastólico subendometrial. Su ausencia es altamente patológica y demuestra la existencia de un déficit vascular uterino primario de extraordinaria importancia en reproducción.^{10,20}

La velocidad del flujo aumenta progresivamente desde las AU a las arcuatas, radiales, basales y espiraladas; y también durante toda la fase folicular. Estos cambios indican que la resistencia al flujo disminuye a medida que nos aproximamos al endometrio. Este descenso de la resistencia favorece la vascularización del endometrio y, más concretamente, lo prepara para la ventana de implantación que ocurre durante la fase lútea.¹²

En el estudio *Doppler* se observan reducciones en el IP e IR de las AU, siendo éstas significativas el 4° día del ciclo y continúan decreciendo hasta el día de la ovulación.¹²

Durante la fase proliferativa se ha observado un discreto flujo diastólico subendometrial con IR que varía en torno a $0,88 \pm 0,04$.^{11,12}

Al aproximarse a la fase secretora, ocurre un gradual descenso de esos índices, siendo más evidente

los dos días que anteceden a la ovulación. Se observa el valor mínimo alrededor del día 18 del ciclo y permanece así hasta el final. Comportamientos semejantes se aprecian en arterias radiales y espiraladas.¹²

El aumento de la velocidad de flujo detectado durante la foliculogénesis es el resultado del ascenso en la producción de estradiol.¹²

Inmediatamente después de la ovulación (Día 0), existe un aumento de los valores de IP e IR.¹²

La caída de la velocidad de flujo se observa claramente el día +2, y podría ser consecuencia de un ascenso en el tono basal de las fibras musculares miometriales o de un incremento de la contractilidad uterina, aunque es mucho más probable que la caída del flujo esté motivada por la disminución de los niveles de estradiol que siguen a la ovulación por la liberación del ovocito. Se conoce la existencia de receptores de estradiol y de cambios en la producción del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) en los vasos uterinos.¹¹

Tras el día +2, la velocidad del flujo en las AU vuelve a subir durante la fase lútea y permanece alta (siendo mayor que durante la fase folicular) hasta el día +12. Después de este día, el flujo empieza a caer y continúa descendiendo hasta que acontece la menstruación. Esta caída del flujo arterial uterino entre la ovulación y el aumento subsiguiente que se observa en la fase lútea marca el incremento de la vascularización en dicha fase llamada ventana de implantación, sólo durante la cual puede producirse la implantación; y que gracias a las investigaciones en pacientes receptoras de ovocitos, se sabe que puede prolongarse artificialmente.¹⁰⁻¹²

El aumento del flujo en la fase lútea, que sigue a la caída antes descrita en la ovulación, se debe al ascenso de producción de progesterona. Se ha sugerido que la valoración de esta subida de flujo uterino en dicha fase puede ser un buen predictor de la implantación.¹¹

Se sabe que las fallas en la vascularización uterina pueden ser primarias (defectos vasculares uterinos) o secundarias por falta de adaptación vascular a dichos cambios¹¹, por lo que se deduce que los cambios vasculares que se observan durante la foliculogénesis, ovulación y fase lútea son de importancia trascendental en reproducción.¹⁰

Steer y col realizaron un estudio prospectivo evaluando a 82 pacientes bajo TRA. Las dividie-

ron de acuerdo a la medición del IP de las arterias uterinas como bajo (0,00 - 1,99), medio (2,00 - 2,99) y alto (≥ 3). Encontraron que la receptividad uterina óptima para la implantación de un embrión corresponde a la medida de 2,00 a 2,99. Un IP medio > 3 en el momento de la transferencia embrionaria predijo un 35% de fallos en lograr la gestación. Basados en esto, sugirieron que el uso de IP de la arteria uterina podría mejorar las tasas de éxito en FIV-TE, por lo que el IP de las AU podría ser un buen método de evaluación de la receptividad uterina durante el tratamiento de la infertilidad en TRA con mayor receptividad uterina cuando su valor es menor a 3.^{10, 14}

Serafini y col en un estudio prospectivo de 102 ciclos de TRA, midieron el flujo sanguíneo diastólico del primer tramo de las AU y encontraron que era un valioso predictor de gestación clínica tras FIV-TE.^{10, 19}

Una buena perfusión uterina, demostrada por un flujo sanguíneo diastólico completo durante la fase temprana y media secretora expresada por un bajo IR, se ha correlacionado con embarazo luego de TRA, sugiriéndose que un flujo diastólico insuficiente impide la receptividad uterina.^{15, 19}

Con respecto a la vascularización subendometrial, clínicamente para facilitar la visión *Doppler* se ha sugerido determinar la penetración vascular endometrial en niveles:

- Zona 1: Región subendometrial.
- Zona 2: Capa más externa e hiperecogénica del endometrio.
- Zona 3: Capa más interna e ipoecogénica del endometrio.

Usando esta división se ha observado que mujeres fértiles muestran flujo sanguíneo hasta la zona 3 en el período periovulatorio y que las pacientes que no presentan vascularización en zona 1 y 3 durante la inducción de la ovulación no logran embarazar, por lo que la presencia de flujo sanguíneo subendometrial podría ser el parámetro pronóstico más importante.¹¹

En el año 2000 Sher y col proponen la utilización de sildenafil en pacientes con pobre desarrollo endometrial para mejorar la vascularización uterina.¹⁵

El sildenafil es un fármaco que ha sido formulado para el tratamiento de la disfunción eréctil.

Su mecanismo de acción es inhibir en forma selectiva la enzima fosfodiesterasa de tipo 5

(PD5). Al inhibir ésta, se previene la degradación de GMPc necesario para potenciar la acción del ON encargado de la relajación del músculo liso vascular. A nivel endometrial existen isoformas de esta enzima, la sintetasa de óxido nítrico (SON) uterina, cuyos niveles aumentan antes de la implantación del embrión.

El pico de estradiol que se produce antes de la implantación podría regular la actividad de la SON uterina y la producción de ON necesaria para lograr que el embrión implante.

Podríamos considerar entonces que:

El adecuado flujo sanguíneo endometrial y subendometrial incrementa las tasas de implantación - embarazo.

Un IP < 3 se asocia con embarazo, mientras que altos índices disminuyen las posibilidades.

En pacientes con IP > 3 la utilización del sildenafil mejora los resultados.

Se plantea como objetivo del presente estudio estimar valores promedio de índice de pulsatilidad y puntos vasculares subendometriales en pacientes con fallas previas en FIV que logran embarazo con procedimientos de fertilización *in vitro* en tratamiento con sildenafil vía vaginal.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio longitudinal y prospectivo.

Se inició el protocolo de estudio con un total de 14 pacientes con fracaso en los tratamientos de fertilización *in vitro*, de las cuales 12 cumplieron con los criterios de inclusión. Dos (2) pacientes no realizaron el *Doppler* de control previo a la transferencia embrionaria por lo que debieron ser excluidas.

El estudio se realizó en el Centro Especializado en Reproducción y Genética Humana "CRECER" de la ciudad de Mar del Plata, provincia de Buenos Aires desde el 01 de agosto de 2014 al 20 de diciembre de 2014.

Las pacientes fueron debidamente informadas sobre la aplicación y su eficacia (aún experimental) en forma verbal y escrita mediante consentimiento informado.

Intervención y medición:

Realización del *Power Doppler* (medición de IP, IR y puntos vasculares subendometriales) a pacientes de FIV-ICSI.

Pacientes cuyo valor de IP de AU fue > 3 en una o en promedio se indica sildenafil 100 mg (óvulos preparación fórmula magistral) vía de administración intravaginal desde el inicio del ciclo de estimulación (día 2-3 del ciclo) separados en 2 aplicaciones de 50 mg; hasta 24 hs antes de la transferencia embrionaria.

Realización de *Power Doppler* de control el día previo a la transferencia; en caso de no lograr valores esperados en ciclo de estimulación ovárica se difiere transferencia (¿falta de adaptación vascular a niveles hormonales?) y se reinicia día 23 del ciclo previo a estimulación.

Variables de estudio: fertilización *in vitro*, tratamiento fallido, IP, puntos vasculares subendometriales y cambios por efecto del sildenafil.

Criterios de inclusión

Haber tenido al menos 1 tratamiento de fertilización *in vitro* fallido.

La cantidad y calidad (G 3 - 4) de embriones debe ser la misma que en el tratamiento fallido.

En caso de receptoras todos los procedimientos deben ser realizados en las mismas condiciones (ovodonación).

Haber realizado ecografía *Power Doppler* uterino previo al inicio del ciclo de estimulación y de control previo a la transferencia embrionaria.

Haber recibido medicación: sildenafil 100 mg óvulos intravaginales hasta 24 hs antes de la transferencia.

Criterios de Exclusión

Patologías de la cavidad uterina que *per se* disminuyen la probabilidad de embarazo- implantación. Por ejemplo, pólipos, miomas submucosos, etc.

Patología inmunológica sistémica diagnosticada y/o tratada.

No tener tratamientos fallidos previos de alta complejidad.

No cumplir con la medicación por intolerancia y/o contraindicación.

Se realizó *Power Doppler* de AU y subendometrial con un ecógrafo de la marca ESAOTE con transductor endovaginal de 7,5 Mhz, teniendo en cuenta las recomendaciones propuestas por las guías de la Sociedad Internacional de Ultrasonografía de Ginecología y Obstetricia (ISUOG):

Registro de onda con *Doppler* espectral (3 a 6 ondas).

Volumen de muestra: 2mm.

Ángulo: < 30°.

Velocidad: 50 cm/seg.

Calcular el promedio de IP de las AU.

La medición se realizó entre el día 19 a 23 del ciclo (ventana de implantación) previo a la estimulación. En pacientes con ciclo natural día 5 a 9 postovulatorio y en anovulatorias se realizó ciclo inducido hormonalmente con estrógenos (aproximadamente 14 días desde el 2° día: 4 mg durante 7 días y luego 6 mg los 7 restantes) y progesterona (200 mg durante 3 días).

Se utilizó la clasificación de calidad embrionaria de Bolton y col 1989, siendo los Grado 3-4 los de mejor calidad.²²

Se consideró como prueba de embarazo positiva el dosaje de subunidad beta cuantitativa sérica valores > 20 mg/dl, 14 días posteriores a la transferencia embrionaria.

Resultados

Se han incluido en este estudio 12 pacientes que han concluido el protocolo terapéutico.

Se muestra el *Doppler* diagnóstico (Figura 1) y luego en ciclo de estimulación asociado con sildenafil 100 mg intravaginal durante 14 días control previo a la transferencia (Figura 2).

En las imágenes se muestran el *Doppler* diagnóstico (Figura 3) y medicada durante 21 días con sildenafil 100 mg intravaginal control previo a la transferencia (Figura 4). En este caso no se logró reducir el IP con 14 días de tratamiento.

Figura 2. El IP es de 2,56 y el IR de 0,86.

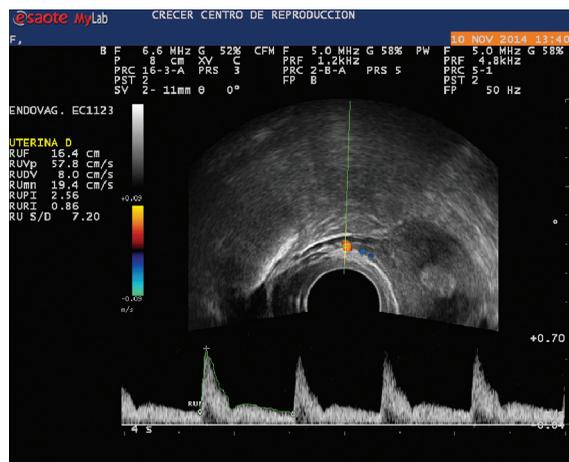


Figura 3. IP 3,71; IR 0,92.

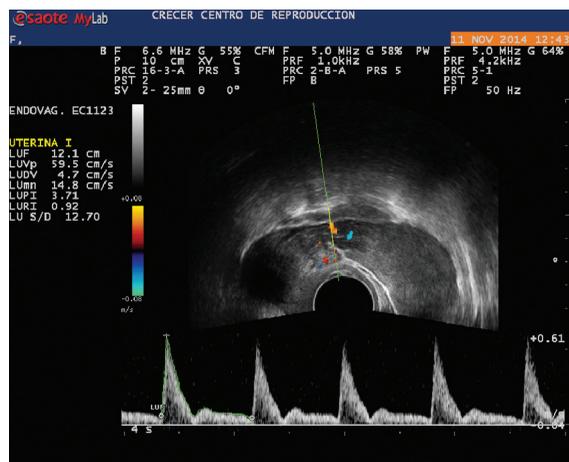


Figura 1. El IP es de 3,2 y el IR de 0,89.

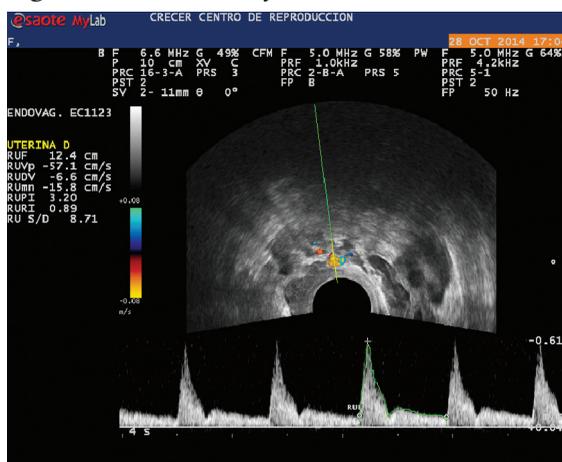
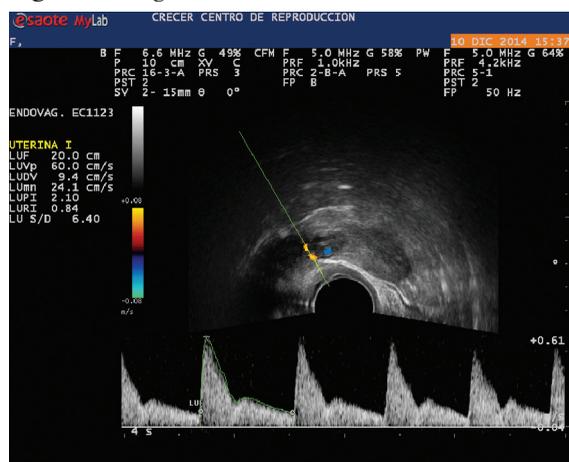


Figura 4. Luego del tratamiento IP 2,1; IR 0,84.



Se presentan las edades, causas de esterilidad, tratamientos realizados y características endometriales previas (Tabla 1).

Presentaron como causas de esterilidad: factor tuboperitoneal, factor masculino y esterilidad sin causa aparente (Tabla 1).

Tabla 1. Edades, causas, tratamientos fallidos y morfología endometrial.

Casos	Edad	Tipo de esterilidad	Causa de esterilidad	Tipo de tratamiento	Total de transferencias embrionarias	Tipo de endometrio
1	38	Primaria	Factor masculino	FIV	1	Trilaminar
				ICSI	1	Trilaminar
2	36	Primaria	ESCA	ICSI	4	Trilaminar
3	31	Secundaria	Factor tuboperitoneal	FIV	2	Trilaminar
4	35	Secundaria	Factor tuboperitoneal	FIV	2	Trilaminar
5	32	Primaria	ESCA	FIV	2	No trilaminar
6	36	Primaria	ESCA	ICSI	7	No trilaminar
7	33	Primaria	Factor masculino	ICSI	2	No trilaminar
8	38	Primaria	Factor masculino	ICSI	4	No trilaminar
9	45	Primaria (Receptora)	Enfermedad Duchenne	FIV	2	No trilaminar
				ICSI		
10	38	Secundaria	Factor inmunológico	ICSI	4	No trilaminar
11	33	Secundaria	Factor tuboperitoneal	FIV	3	Trilaminar
				ICSI		
12	35	Primaria	Factor tuboperitoneal	FIV	2	No trilaminar
				ICSI		

Tabla 2. Modificación del IP luego del tratamiento con sildenafil.

Casos	Día del ciclo	IP Previo al tratamiento	P.V.S	Promedio	Días de tratamiento	Grosor endometrial (mm)	IP Previo a la transferencia	P.V.S	Promedio
1	23	3,18	3	2,94	21	13	2,88	>5	2,71
		2,71					2,53		
2	21	2,73	2	3,15	12	10	2,48		
		3,57					2,60	4	2,54
3	21	2,98	2	3,41	21	12	1,98	5	1,86
		3,84					1,73		
4	19	3,08	4	3,23	21	10	2,76	5	2,8
		3,39					2,84		
5	20	2,93	3	3,83	21	7,8	2,31	4	1,9
		4,72					1,49		
6	21	3,55	3	4,11	21	6,8	2,53	5	3,41
		4,67					4,29		
7	21	4,15	1	4,83	21	7,2	1,80	>5	2,27
		5,51					2,74		
8	23	2,60	2	2,86	21	9,6	2,64	4	2,73
		3,11					2,81		
9	21	2,81	5	3,22	12	9	2,68	5	3,04
		3,62					3,41		
10	19	4,34	1	3,82	12	8,2	2,80	3	2,80
		3,29					2,78		
11	19	3,26	1	3,59	12	8,7	2,61	4	2,99
		3,91					3,36		
12	20	3,74	2	3,85	16	7,5	2,84	4	2,98
		3,96					3,11		

*PVS: puntos vasculares subendometriales; mm: milímetros.

- La paciente receptora presentó enfermedad de Duchenne por lo que realizó todos los procedimientos con ovodonación, tanto en los fallidos como en el actual.
- El rango etario de las pacientes fue entre 31 y 45 años.
- El tratamiento recibido fue FIV en 7 pacientes e ICSI en 5 pacientes.
- El número de transferencias embrionarias fallidas fue entre 2 y 7.

Se presentan los resultados del *Power Doppler* diagnóstico, duración del tratamiento, con el promedio y el grosor endometrial (Tabla 2).

El IP máximo encontrado en el *Power Doppler* diagnóstico fue de 5,51 y 1 punto vascular subendometrial antes de iniciar tratamiento.

El número de días de tratamiento fue entre 12 y 21 días.

El grosor del endometrio logrado durante el tratamiento fue entre 6,8 y 13 mm con patrón trilaminar.

En el 100% de las pacientes en el *Doppler* de control el IP se encontró por debajo de 3 o disminuyó.

Los valores promedio de IP y de puntos vasculares subendometriales fueron de 2,67 y 4 respectivamente.

La calidad de los embriones transferidos fue G3-4.

Del total, 10 pacientes (83%) presentaron subunidad beta positiva a los 14 días de realizada la transferencia embrionaria y 2 (17%) negativa.

Se les realizó la ecografía a los 20 días posteriores al dosaje de subunidad beta; 9 pacientes presentaron embarazo en curso con saco gestacional y embrión con latidos cardiorfetales positivos, en 1 caso no se visualizó saco gestacional.

Discusión

El factor endometrial es uno de los aspectos más estudiados actualmente en reproducción asistida, ya que se considera un obstáculo para poder incrementar las tasas de embarazo. Múltiples estudios han intentado determinar los factores involucrados en la receptividad uterina; no obstante, no se ha logrado establecer cuáles son las condiciones óptimas endometriales. Determinar dichas condiciones y los factores implicados en la receptividad uterina sigue siendo motivo de estudio, no obstante los marcadores específicos de dicha receptividad aún son desconocidos. En la búsqueda de estos factores se han descrito diferentes marcadores que estarían involucrados en la implantación, considerando al grosor y la morfo-

logía del endometrio los parámetros con mejores índices de embarazo.

En la actualidad, se intentan mejorar los resultados con el estudio de las alteraciones inmunológicas endometriales y vasculares.

En los inicios de la implementación del *Doppler* se ha planteado la hipótesis de que un flujo sanguíneo uterino escaso reflejado por un déficit en las AU es una causa de infertilidad y está presente en mujeres estériles; en publicaciones posteriores no se ha podido demostrar.

La bibliografía recomienda la histeroscopia con o sin toma de biopsia como método *gold standard* en pacientes con fallas repetidas en las técnicas de reproducción asistida, pues permite el diagnóstico y tratamiento de las mismas. Sin embargo, no justifican los fracasos cuando las condiciones son óptimas.

Sabemos que debe generarse cierto equilibrio para lograr el éxito, sin embargo, lo que sucede en ese “diálogo entre el endometrio y el embrión” podría ser individual, único y diferente en cada caso, y quizás continuará siendo un enigma.

Conclusiones

El fallo de la implantación es uno de los principales limitantes del éxito de los tratamientos de fertilización *in vitro*.

En este grupo de pacientes se ha logrado mejorar el IP de las AU con un 83% de eficacia, por lo que podemos concluir que la realización del *Power Doppler* y la utilización de sildenafil constituyen una opción terapéutica válida.

Los valores promedio logrados de IP y de puntos vasculares subendometriales fueron de 2,67 y 4 respectivamente.

Podemos concluir que el grosor y morfología endometrial asociado al estudio *Doppler* (medición del IP de las AU y la presencia de vascularización subendometrial) pueden considerarse como herramientas válidas para mejorar las tasas de embarazo.

En la actualidad, continuamos desarrollando en nuestro centro este protocolo de investigación. Los resultados finales serán publicados posteriormente.

Referencias

1. Johnson MH, Franklin SB, Cottingham M, Hopwood N. Why the Medical Research Council refused Robert Edwards and Patrick Steptoe support for research on human conception in 1971. *Hum Reprod* 2010; 25: 2157-2174.

2. Guillermo Jaim Etcheverry. Una nueva era en la reproducción humana. Premio Nobel en Fisiología o Medicina 2010 EDITORIAL MEDICINA - Volumen 70 - Nº 6, 573-575. 2010
3. Simón C. El endometrio humano: Desde la investigación a la clínica. Editorial Médica Panamericana; 1-242: 2009.
4. Susana E. Sommer. Género y Salud reproductiva en América Latina. Nuevas formas de procreación. Nuevas tecnologías conceptivas en América Latina. Capítulo 4. Ed. UNESP – TEC. Costa Rica; 308-342, 1999.
5. Jack Yu Jen Huang, M.D., Zev Rosenwaks, M.D. In vitro fertilization treatment and factors affecting success. *Mejor Práctica e Investigación Clínica de Obstetricia y Ginecología*. 26:6: 777-788. 2006.
6. Germán Van Thillo. Histeroscopia y fertilización asistida: ¿Hay que esperar a la falla reiterada de implantación? *Reproducción*. 22-26, 2013.
7. Díaz Gimeno P. Tesis Doctoral: Desarrollo de una herramienta molecular diagnóstica de la receptividad endometrial. Departamento de Pediatría, obstetricia y ginecología. Valencia, 2011.
8. Dey, S.K., et al., Molecular cues to implantation. *Endocr Rev* 25(3): 341-73, 2006.
9. Ramathal, C.Y., et al. Endometrial decidualization: of mice and men. *Semin. Reproduction Medicine*, 28(1): 17-26, 2010.
10. Horcajadas, J.A., et al. Uterine receptivity and the ramifications of ovarian stimulation on endometrial function. *Semin Reproduction Medicine*, 25(6): 454-60, 2007.
11. Pérez Villahoz P., Bajo Arenas J.M. Endometrial ecography assesment and success in assisted reproduction techniques. *Review Toko - Ginecología Práctica* 71 (2): 25-29, 2012.
12. Ruiz Anguas J., et al. Variables determinantes del éxito en la reproducción asistida. *Ginecología Obstetricia México* 73: 137-44, 2005.
13. Porcu B. Receptividad uterina e implantación embrionaria: aporte de la ecografía y del Doppler a la evaluación de la fecundación in vitro. *Revisión de la literatura y actualización*. *Human Reproduction* 22: 2261-2266, 2007.
14. Rossal LP, Bellver Pradas, Escudero, Gaytán, Pellicer. Doppler ultrasonography and implantation. *Review*. Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI). Facultad de Medicina de Valencia. Departamento de Obstetricia y Ginecología. Universidad de Valencia. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. 19:5, 2002.
15. Hernández Ayup S, Santos Haliscak R, Galache Vega P, Flores Tamez H, Sepúlveda González. Receptividad endometrial: calificación numérica para el pronóstico de éxito en programas de reproducción asistida. *Ginecol Obstet Mex* 74:13-19, 2006.
16. Puente, J; Serna J.; Cerillo M. El endometrio Humano: Desde la investigación a la clínica. Cap. Ultrasonografía en el estudio del endometrio. Editorial Médica Panamericana. Madrid España. Pag. 47-50. 2009.
17. Sher G., Fisch J. Vaginal sildenafil (Viagra): a preliminary report of a novel method to improve uterine artery blood flow and endometrial development in patients undergoing IVF. *Human Reproduction* 15 (4): 806-809. 2000.
18. Loverro G y col. Valoración de la cavidad uterina en mujeres estériles: comparación entre la ecografía transvaginal y la histeroscopia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. Editorial Española 2: 148-152, 2002.
19. Rodríguez OAJ, Gonzáles PA, Fernández PJ, Pérez HI, Martínez HM. Utilidad de la histeroscopia en la evaluación de la esterilidad. *Act Obstet Ginecol* 2008.
20. Álvarez A, Pérez M. Técnicas endoscópicas en reproducción. Laparoscopia, histeroscopia, hidrolaparoscopia transvaginal: Utilidad diagnóstica y terapéutica. *Rev Iber Fert* 24:3, 2007.
21. Fuentes J A, Pérez Ramírez M. Histeroscopia en infertilidad. Diagnóstico y tratamiento. *Ginecol Obstet Mex*. 76(11):679-84, 2008.
22. Almeida, ML; Saucedo de la Llata E; Resendiz VB; Santos Haliscak R, Galache Vega P, Hernández Ayup S. Grosor endometrial y predicción del embarazo en reproducción asistida. *Ginecol Obstet Mex* 72: 116 - 9, 2004.
23. Sanders B. Uterine factors and infertility. *J Reprod Med* 51(3):169-76, 2006.
24. Bolton VN, Hawes SM, Taylor CT, y col. Development of spare human preimplantation embryos in vitro: an analysis of the correlations among gross morphology, cleavage rates, and development to the blastocyst. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 6: 30-35, 1989.