

GESTACIÓN EN PAREJAS CON INFERTILIDAD. EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL NACIONAL E. REBAGLIATI M., ES SALUD

José Pacheco¹, Remo Ángeles, Jesús Ishihara¹, Patricia Orihuela, Cristina Zúñiga

RESUMEN

OBJETIVOS: Determinar la tasa de embarazos en una población de parejas atendidas por infertilidad o pérdida reproductiva, la patología más frecuente en estas parejas y el momento del estudio o tratamiento en que la mujer llegó a concebir. **DISEÑO:** Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, clínico. **LUGAR:** Unidad de Reproducción Humana de la Red Asistencial Rebagliati, EsSalud, sede docente universitaria. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Revisión de las historias clínicas de todas las parejas atendidas por infertilidad o pérdida reproductiva por los médicos de la Unidad durante el año 2004, determinando sus características, factores relacionados al problema de la reproducción, estudio y tratamientos efectuados, gestaciones y momento del estudio o tratamiento en que ocurrió la gestación. **RESULTADOS:** Durante el año 2004, se atendió 564 parejas nuevas, de las cuales 218 gestaron, con una tasa de embarazo de 38,6%. Los factores involucrados en las parejas que llegaron a concebir fueron el tubárico en 68,7%, ovárico en 41,2%, masculino en 29,4% y uterino en 27%. Cerca de la mitad de las mujeres que gestó lo hizo antes de llegar a ser intervenida quirúrgicamente; 5% lo hizo después de la histerosalpingografía, 5,2% luego de la prueba poscoital y 18,5% gestó mientras esperaba un turno operatorio. En 19,9% de las pacientes, la gestación ocurrió después de la intervención quirúrgica sola, principalmente después de una laparoscopia acompañada de histeroscopia. Otro 28,4% de mujeres gestó luego de la intervención quirúrgica seguida de inducción de la ovulación, haciendo un total de 48,3% las mujeres que gestaron luego de la intervención quirúrgica diagnóstica y terapéutica. **CONCLUSIONES:** La tasa de embarazo de 38,6% es una de las más altas registradas en la literatura, y no incluye técnicas de fertilización asistida. Creemos que el resultado se relaciona al trabajo en equipo, aplicación de guías clínicas consensuadas, interés de las parejas en su estudio, equipos y materiales hospitalarios satisfactorios y capacitación, docencia e investigación permanente.

PALABRAS CLAVE: Infertilidad, Reproducción, Pérdida reproductiva, Laparoscopia, Histeroscopia, Gestación.

Rev Per Ginecol Obstet 2005;51(2):68-79

ABSTRACT

OBJECTIVES: To determine the pregnancy rate in couples with infertility or reproductive failure, the most frequent related pathology and the moment of the study or treatment when the patient conceived. **DESIGN:** Retrospective, observational, descriptive clinical study. **SETTING:** Rebagliati Health-

service Net's Human Reproduction Unit, EsSalud, a university setting. **MATERIAL AND METHODS:** Clinical charts of all couples attended for infertility or reproductive failure at our Unit during 2004 were reviewed, determining characteristics, factors related to the reproductive problem, treatments received, pregnancies and moment in the study or treatment when pregnancy occurred. **RESULTS:** During 2004, 564 new couples were attended, 218 of them got pregnant, with a pregnancy rate of 38,6%. Factors involved in the couples that conceived were tubal in 68,7%, ovarian in 41,2%, male in 29,4%, and uterine in 27%. Almost half of the women conceived before surgery, 5% following hysterosalpingography, 5,2% after the postcoital test, and 18,5%

Unidad de Reproducción Humana, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud.

1. Profesor, Facultad de Medicina San Fernando, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Correspondencia:

Doctor José Pacheco Romero. Venecia 225, San Borja, Lima 41, Perú
Correo-e: jpachecoperu@viabcp.com



while waiting for scheduled surgery. In 19,9% of patients gestation occurred after the surgical intervention alone, mainly following laparoscopy accompanied by hysteroscopy; other 28,4% women conceived after the surgical intervention followed by ovulation induction, resulting that 48,3% of the women conceived after the diagnostic and therapeutic surgical intervention. CONCLUSIONS: The pregnancy rate of 38,6% is one of the highest found in the literature, and it does not include assisted fertilization techniques. We believe this the result of team work, application of consensus clinical guides, interest of the couples attended, satisfactory hospital equipment and supplies, and the Unit's physicians permanent training, and compromise with both teaching and investigation.

KEYWORDS: *Infertility, Reproduction, Reproductive loss, Laparoscopy, Hysteroscopy, Gestation.*

Rev Per Ginecol Obstet 2005;51(2):68-79

INTRODUCCIÓN

Asombrosos avances han sido vistos en los últimos años en el conocimiento de la reproducción, específicamente en genética, gametogénesis, ovulación, fecundación, implantación, desarrollo del producto de la concepción, en general, en la biología molecular de la reproducción. Ello ha devenido en nuevas tentativas para que la pareja que no puede tener hijos llegue a concebir y a llevar a término dicha gestación, con la obtención de una madre y un recién nacido sanos.

La situación se vuelve algo compleja cuando volvemos la mirada y nos damos cuenta que las tasas de embarazo han progresado poco.

La fertilización *in vitro* (FIV) es actualmente un tratamiento aceptado en el manejo de la infertilidad inexplicada. Sin embargo, con una tasa estimada de nacimientos vivos por ciclo entre 13% y 28%, su efectividad no ha sido rigurosamente evaluada en comparación con otros tratamientos⁽¹⁾.

En Medicina, el trabajo médico guiado por protocolos consensuados y con respeto a las guías clínicas es positivo para alcanzar metas preestablecidas. Por otro lado, el objetivo de una unidad de reproducción humana es lograr que la mujer con infertilidad y problemas de la reproducción llegue a gestar y tenga un hijo vivo, evitando hasta donde sea factible las complicaciones del embarazo. La tasa de embarazos representa la calidad de atención en infertilidad. El porcentaje de embarazos, no publicado, en la Unidad de Reproducción Hu-

mana (URH) ha sido estimado tradicionalmente en alrededor de 17%. Una evaluación interna, actualmente en revisión, sobre los logros de embarazo durante los años 2000 a 2003 señalaba que la tasa de embarazos en la URH llegaría al 27%.

Por lo anterior, se decidió hacer una revisión de las pacientes atendidas y que gestaron durante el año 2004, lo que constituye la razón de la presente comunicación.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente es un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, clínico, de las parejas atendidas entre el 1° de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2004, en la Unidad de Reproducción Humana del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), EsSalud, con la intención de determinar la tasa de embarazos, así como la patología más frecuente en estas pacientes y el momento del estudio o tratamiento en que la mujer llegó a concebir.

De los planillones diarios de atención de consulta externa, se obtuvo el número total de pacientes nuevas atendidas durante 2004, así como todas las pacientes cuyo código era de gestación. Se revisó las historias clínicas de cada una de las gestantes en el Archivo del Hospital, determinándose los estudios y los tratamientos efectuados, así como el momento en que gestó la paciente.

Se definió infertilidad cuando una pareja no logró concebir después de haberlo intentado durante un año, con relaciones sexuales frecuentes y sin empleo de anticoncepción. Se denominó infertilidad primaria cuando nunca se logró un embarazo, e infertilidad secundaria cuando la pareja logró concebir anteriormente. Se consideró pérdida reproductiva o gestacional a la incapacidad para gestar y alumbrar un hijo vivo, lo que incluye el aborto espontáneo, el parto inmaduro y el feto muerto. En el aborto recurrente, había habido por lo menos dos abortos confirmados.

La evaluación de la pareja culmina en la URH con un estudio laparoscópico o laparotomía, de acuerdo al caso, momento en el que se confirma o amplía las presunciones diagnósticas y se resuelve quirúrgicamente la patología encontrada, incluyendo extirpación, biopsia, fulguración y otros.

**Tabla 1.** Gestación según edad y según tiempo de infertilidad.

	Nº	%
• Edad		
– Menos de 30	41	19,4
– 30 a 39	166	78,7
– 40 ó más	4	1,9
Total	211	100
Edad media: 33,5 años		
• Tiempo de infertilidad		
– Menos de 5 años	178	84,4
– 5 años ó más	33	15,6
Total	211	100
Media: 3,04 años		

RESULTADOS

Durante el año 2004, en la Unidad de Reproducción Humana (URH) del HNERM se atendió 564 parejas nuevas y, en el transcurso del mismo año, gestaron 218 mujeres. De ellas, se tuvo acceso a 211 historias clínicas.

En la Tabla 1 se puede observar la edad en que gestaron las 211 mujeres, representando el grupo de 30 a 39 años el grupo mayor, con 78,7%; la edad media fue 33,5 años. El tiempo de infertilidad fue menor de 5 años en 84,4% de las gestantes, con una media de 3 años.

El tipo de infertilidad fue primaria en 80 gestantes (37,9%), secundaria en 88 gestantes (41,4%) y aborto recurrente en 43 gestantes (20,4%).

Se observa los factores asociados a infertilidad en la Tabla 2, encontrándose que el factor tubárico fue el más frecuente, en 68,7% de los casos, aunque el factor ovárico también tuvo un importante 41,2%. El factor masculino estuvo en el tercer lugar, con 29,4%, y cerca el factor uterino.

Tabla 2. Gestación y factores asociados a infertilidad

Factor	%
• Factor tubárico	68,7
• Factor ovárico	41,2
• Factor masculino	29,4
• Factor uterino	27,0

Tabla 3. Gestación y factor tubárico asociado a infertilidad.

Factor tubárico	Nº	%	% del total
• Salpingitis crónica	69	47,6	32,7
• Hidrosálpinx			
– Bilateral	01	0,7	0,4
– Unilateral	07	4,8	3,3
• Obstrucción			
– Proximal	11	7,6	5,2
– Distal	15	10,3	7,1
• Síndrome adherencial			
– Leve	22	15,2	10,4
– Moderado	14	9,7	6,6
– Severo	06	4,1	2,8
Total	145	100	68,7

* Porcentaje del total de gestantes.

Al revisar los casos de factor tubárico (68,7%), se encontró que se hizo el diagnóstico de salpingitis crónica en 32,7% de las gestantes. Se incluyó dentro del rubro de factor tubárico al síndrome adherencial, pues comprometía la trompa de Falopio en la mayor parte de casos, con 42 pacientes (19,8%). En el resto, había obstrucción proximal o distal o hidrosálpinx (Tabla 3).

Con relación al factor uterino (27%), se halló leiomiomas en 20,4% de las mujeres, así como anomalías congénitas y sinequias (Tabla 4).

En el factor ovárico (41%), destacó la existencia de endometriosis que comprometía ovario(s) superficialmente y/o endometriomas en la cuarta parte de todas las mujeres que gestaron; y en 4,3% de los casos hubo disfunción ovárica (Tabla 5).

El factor masculino estuvo comprometido en 29% de todos los casos, existiendo astenozoospermia

Tabla 4. Factor uterino asociado a infertilidad

Factor uterino	Nº	%	* % del total
• Miomas			
– Submucosos	15	26,3	7,1
– Otros	28	49,1	13,3
• Sinequias o Asherman	11	19,3	5,2
• Anomalías	03	5,3	1,4
Total	57	100	27

* Porcentaje del total de gestantes.

**Tabla 5.** Gestación y factor ovárico asociado a infertilidad.

Factor ovárico	Nº	%	* % del total
• Disfunción ovárica	9	10,4	4,3
• Anovulación	7	8,0	3,3
• Amenorrea	7	8,0	3,3
• Ovarios poliquísticos	6	6,9	2,8
• Quistes serosos	5	5,8	2,4
• Endometriosis, endometriomas	53	60,9	25,1
Total	87	100	41,2

* Porcentaje del total de gestantes.

en 72,5%, en 21% de los casos aunado a oligozoospermia. No figura en la Tabla 6 algún caso de azoospermia, ya que, ante este hallazgo, se interrumpe el estudio de la pareja y se la contrarrefiere a su centro de atención en la Red Rebagliati, debido a que no contamos con biólogo especializado en reproducción para realizar más estudios o con técnicas de fertilización asistida de alta complejidad.

Con relación al tratamiento del factor masculino, cerca de dos terceras partes recibieron tratamiento antibiótico (11,4% de toda la población), 22% tratamiento antioxidante y 19,5% ambos (Tabla 7).

Cerca de la mitad de las mujeres que gestaron lo hizo antes de llegar al quirófano (Tabla 8); justamente, 18,5% gestó mientras esperaba un turno operatorio. Otro 9,5% lo hizo después de la histerosalpingografía y 5,2% luego de la prueba poscoital.

En la Tabla 9, se observa que, de las mujeres que gestaron luego de una intervención quirúrgica es-

Tabla 7. Gestación y factor masculino asociado a infertilidad: tratamiento antibiótico y antioxidante.

Tratamiento	Nº	%	* % del total
• Antibiótico	24	58,5	11,4
• Antioxidante	9	22,0	4,3
• Ambos	8	19,5	3,7
Total	41	100,0	19,4

* Porcentaje del total de gestantes.

pecializada, 76,2% lo hicieron luego de haberse sometido a laparoscopia e histeroscopia; mientras que, aparentemente, si habían tenido sólo laparoscopia o histeroscopia, la posibilidad de gestar se reducía inmensamente. En las mujeres que gestaron luego de una intervención quirúrgica, 11,9% lo hizo luego de una laparotomía realizada para resolver patología de los órganos pélvicos femeninos.

Al revisar las pacientes que habían tenido cirugía seguida de inducción de la ovulación, el 22,3% (78% de quienes tuvieron procedimiento quirúrgico) de las gestaciones ocurrió luego de una laparoscopia e histeroscopia acompañadas de inducción de la ovulación; solamente el 2,8% (10%) gestó luego de solo laparoscopia e inducción de ovulación, mientras que 2,3% del total de mujeres requirió finalmente un procedimiento de fertilización asistida de alta complejidad para llegar a gestar, lo que fue realizado fuera de la institución, pero vinieron a dar a luz en el HNERM. Se observa que,

Tabla 6. Factor masculino.

Espermatograma	Nº	%	* % total
• Astenozoospermia	32	51,6	15,2
• Oligo + astenozoospermia	13	20,9	6,2
• Infección	10	16,2	4,7
• Polispermia	4	6,5	1,9
• Oligozoospermia	03	4,8	1,4
Total	62	100	29,4

* Porcentaje del total de gestantes.

Tabla 8. Gestación posprocedimiento de estudio.

Procedimiento	Nº	%	* % total
• Histerosalpingografía	20	24,7	9,5
• Prueba poscoital	11	13,6	5,2
• Biopsia de endometrio	7	8,6	3,3
• Recanalización por fluoroscopia	4	4,9	1,9
• En estudio y/o espera de turno operatorio	39	48,2	18,5
Total	81	100,0	38,4

* % del total de gestantes.

**Tabla 9.** Gestación posprocedimiento quirúrgico.

Procedimiento quirúrgico	Nº	%	* % del total
• Laparoscopia + histeroscopia	32	76,2	15,2
• Laparoscopia	3	7,1	1,4
• Histeroscopia	1	2,4	0,5
• Laparotomía	5	11,9	2,3
• Laparotomía + histeroscopia	1	2,4	0,5
Total	47	100,0	19,9

* Porcentaje del total de gestantes.

Tabla 11. Culminación de la gestación.

Culminación	Nº	%
• Aborto	29	13,7
• Óbito	4	1,9
• Parto eutócico	11	5,2
• Cesárea	72	34,1
• Subunidad β sin control posterior	1	0,4
• Continúa como gestante	94	44,6
Total	211	100,0

si sumamos el 19,9% que gestó luego de un procedimiento quirúrgico y el 28,4% que gestó luego del procedimiento quirúrgico más inducción de la ovulación, 48,3% de todas las mujeres gestó después de un procedimiento quirúrgico.

Por otro lado, en las pacientes no operadas, la inducción de la ovulación fue suficiente para que 27 (12,8%) de las mujeres gestaran versus 60 (28,4%) que gestaron luego del procedimiento quirúrgico más inducción (Tabla 11). En total, 41,2% de las mujeres gestó después de inducción de la ovulación.

Finalmente, en la Tabla 11 se puede ver la culminación del embarazo en las 211 gestantes cuyo cuidado prenatal fue en el HNERM; 13,7% finalizó en aborto, mientras 39,3% llegó al parto, 87% vía cesárea. Cerca de la mitad de las gestantes continuaba su gestación al momento del estudio.

Tabla 10. Procedimiento quirúrgico más inducción de la ovulación.

Procedimiento + inducción	Nº	%	* % total
• Laparoscopia + histeroscopia + IO	47	78,3	22,3
• Laparoscopia + IO	6	10,0	2,8
• Histeroscopia + IO	1	1,7	0,5
• Laparotomía + IO	1	1,7	0,5
• Procedimiento quirúrgico + FIV	5	8,3	2,3
Total	60	100,0	28,4

* % del total de gestantes.

IO = inducción de la ovulación

DISCUSIÓN

Decíamos al inicio de la presente comunicación que la tasa de embarazo representa la bondad del trabajo que realiza un grupo de médicos o una institución. También habíamos adelantado que se ha encontrado que, en los mejores centros de fertilidad, la tasa estimada de nacimientos vivos por ciclo es entre 13% y 28%⁽¹⁾. Los resultados de la inseminación intrauterina en términos de tasa de embarazo por ciclo a nivel mundial van de 10 a 20% y de transferencia de gametos en la trompa de Falopio (GIFT) de 20 a 29%.

Estudios sobre transferencia embrionaria (TE) encuentran que la tasa de embarazo es 21,0%, con tasas de aborto de 36,8% y de nacido vivo de 63,2%; en 5,3% de los recién nacidos se encuentra anomalía congénita mayor⁽²⁾.

Ha habido significativamente mayores tasas de embarazos clínicos con fertilización *in vitro* (FIV) en comparación con el manejo expectante. Pero, no ha habido evidencia de una diferencia en la tasa de nacidos vivos entre FIV e inseminación intrauterina (IIU), tanto con o sin estimulación ovárica. Tampoco ha habido diferencia significativa entre FIV y GIFT, en el único ensayo aleatorio que informó sobre tasa de nacidos vivos. Sin embargo, hubo diferencia significativa en las tasas de embarazos clínicos entre FIV y GIFT, con tasas de embarazo mayores para FIV. No hubo evidente diferencia en tasas de embarazos múltiples entre FIV e IIU con estimulación ovárica, pero, FIV tuvo mayor tasa que GIFT. Cualquier efecto de la FIV con relación al manejo expectante, empleo de citrato de clomife-



no, IIU con o sin estimulación ovárica y GIFT en términos de tasas de nacidos vivos para parejas sin subfertilidad inexplicada queda aún sin conocer⁽¹⁾.

La mayoría de parejas prefiere la IIU con o sin hiperestimulación ovárica controlada (HOC) cuando – independiente del tratamiento– la posibilidad de embarazo en los próximos 12 meses es menos de 50% y menos de 40%, respectivamente. El riesgo de embarazo múltiple no afecta su preferencia por IIU, mientras que rechazan la IIU cuando el riesgo de SHO excede el 10%⁽³⁾.

Debido a la posibilidad de ocurrencia de las dos grandes complicaciones de la hiperestimulación ovárica –el embarazo múltiple y el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)–, las instituciones representativas que agrupan a sociedades de fertilidad y las naciones tratan de establecer pautas que eliminen o disminuyan estas complicaciones. Así, una nueva ley italiana del año 2004 regula la tecnología de reproducción asistida e impone que no pueden ser fertilizados más de tres ovocitos en un momento dado y que todos los embriones obtenidos deben ser transferidos simultáneamente. La tasa de embarazo por recuperación de ovocitos y la tasa de embarazos múltiples en los periodos antes y después de dicha ley fueron 27,0% y 24,2%, y 25,8% y 20,9%, respectivamente⁽⁴⁾.

De lo anterior, podemos concluir que, al presente, la tasa de embarazo en diferentes centros del mundo, y que incluye las diversas técnicas de fertilización asistida de baja y alta complejidad, varía entre 13% y 28%. Por lo que, la tasa de embarazo obtenida por nuestra Unidad de 38,6% excede toda expectativa, teniendo en cuenta que la Unidad no ofrece técnicas de IIU y, menos, de fertilización asistida de alta complejidad.

Hemos comunicado en diferentes foros y publicaciones las tasas de embarazo en la Unidad de Reproducción Humana del HNERM en varias etapas. Nuestra Unidad es, en la Seguridad Social, la única creada inicialmente como Servicio, en 1986, y luego denominada Unidad Funcional de Reproducción Humana, en 1999. Entre 1993 y 1998, en 675 intervenciones quirúrgicas (se iniciaba la experiencia con laparoscopia) se obtuvo 128 embarazos, es decir, 18,9% gestaciones en las mujeres que fueron operadas. Entre enero 2000 y diciembre 2003, la Unidad realizó 689 intervenciones quirúrgicas por infertilidad, in-

cluyendo 513 laparoscopias quirúrgicas y 404 histeroscopias, así como 67 laparotomías. En ese lapso se revisó los casos de 300 pacientes que gestaron entre las 1 076 parejas nuevas, lo que dio una tasa de embarazo de 27%; en este grupo, 45% de las mujeres que gestaron lo hicieron después de la intervención quirúrgica –42% luego de una laparoscopia y 3% luego de laparotomía.

En la presente comunicación, se halló que durante el año 2004 se atendió 564 parejas nuevas, de las cuales en el transcurso del año gestaron 218 mujeres, lo que significa una tasa de embarazo de 38,6%. La edad promedio de las mujeres que gestaron fue 33,4 años, sin mayor diferencia entre infertilidad primaria o secundaria y con 20% de aborto recurrente.

Cuando analizamos el momento del estudio en que se presentó el embarazo (Tabla 8), cerca de la mitad de las mujeres que gestaron lo hizo antes de llegar a ser intervenidas quirúrgicamente; 5% lo hizo después de la histerosalpingografía, 5,2% luego de la prueba poscoital y 18,5% gestó mientras esperaba un turno operatorio.

Por otro lado, en 19,9% de las pacientes la gestación ocurrió después de la intervención quirúrgica sola, principalmente después de una laparoscopia acompañada de histeroscopia; al añadir el 28,4% de mujeres que gestaron luego de la intervención quirúrgica seguida de inducción de la ovulación, un total de 48,3% de las mujeres que gestaron lo hizo luego de la intervención quirúrgica diagnóstica y terapéutica. Por otro lado, 41,2% de las mujeres gestó después de inducción de la ovulación, con o sin intervención quirúrgica.

Al momento, se considera que la laparoscopia pueda ser omitida en mujeres con histerosalpingografía (HSG) normal o con sospecha de patología tubárica distal unilateral por HSG, diciéndose que no se ha encontrado varíe el plan de tratamiento original indicado por los hallazgos de la HSG en 95% de las pacientes. Sin embargo, la laparoscopia es recomendada en casos de sospecha de oclusión tubárica bilateral por HSG, desde que en 30% de las pacientes modifica el plan original de tratamiento de FIV a sólo inducción de la ovulación con IIU⁽⁵⁾. En nuestro medio, debemos considerar la prevalencia de enfermedades pélvicas inflamatorias y endometriosis en las poblaciones atendidas, como es el caso de la Red



Asistencial Rebagliati (RAR), que encabeza el HNERM. Asimismo, se ha encontrado que más de la tercera parte de las pacientes que no gestan después de cuatro ciclos ovulatorios con citrato de clomifeno tiene patología intrapélvica⁽⁶⁾.

En la Tabla 2 se señaló que, de las 211 parejas cuya historia clínica fue encontrada, el 68,7% presentó un factor tubárico, 41,2% un factor ovárico, 29,4% factor masculino y 27% factor uterino. Si eliminamos el factor masculino, el 70,6% de problemas de infertilidad fue dada por la mujer y, en ella, en la mitad de los casos (50,2%) el problema fue el factor tubárico, en 30,1% el factor ovárico y en 19,7% el factor uterino. Es posible que, cuando contemos con un andrólogo dedicado exclusivamente al estudio del varón, aumente el diagnóstico de factor masculino.

Cuando se estudió los problemas de trompa, 71% correspondía a salpingitis crónica, obstrucción tubárica o hidrosálpinx y en 29% existía un síndrome adherencial. La enfermedad inflamatoria pélvica (EPI) y la infección del tracto genital superior representan alteraciones inflamatorias en el tracto genital femenino superior e incluye la combinación de endometritis, salpingitis, absceso tuboovárico o peritonitis en la pelvis menor. La alta frecuencia de EPI en el mundo ha hecho que la Sociedad Internacional de Enfermedades Infecciosas para Obstetricia y Ginecología recomiende la revisión de las guías del Centro de Enfermedades Crónicas (CDC), tomando en consideración el tipo de germen o el agente desencadenante y la seriedad de la enfermedad.

Las infecciones por *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae* siguen aumentando a nivel mundial. Ellas son causa principal de esterilidad por factor tubárico, dolor abdominal crónico y embarazo ectópico⁽⁷⁾. En nuestra experiencia, 43,6% de las parejas atendidas en la Unidad de Reproducción Humana tuvo antígeno positivo para clamidia por inmunofluorescencia directa⁽⁸⁾. Más de 30% de las infecciones son subclínicas y asintomáticas. Además, se encuentra la tendencia en países occidentales –y el nuestro no escapa de ello– de que las mujeres posponen el embarazo hasta una mayor edad, dejando un lapso entre la enfermedad pélvica aguda primaria y la primera consulta por infertilidad.

Hoy se considera que la salpingitis subclínica es más común que la EPI sintomática. Por ello se recomienda hacer el descarte de infección por clamidia en las

jóvenes mujeres sexualmente activas. Se debe iniciar terapia antibiótica tan pronto como sea posible, aún en caso de duda, y cubrir con amplio espectro para *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*, teniendo en cuenta también la eventual resistencia. En casos no complicados, la terapia ambulatoria es suficiente⁽⁹⁾.

Actualmente se señala que la severidad de las infecciones por clamidia como origen del factor tubárico en infertilidad se debe a diferencias en el factor huésped, tales como polimorfismos genéticos en la respuesta de citoquinas y de subtipo de antígeno de leucocito humano (HLA), carga infecciosa, ruta de la infección y alteraciones endocrinológicas⁽¹⁰⁾. La infección tubárica se puede volver crónica a pesar de la terapia antibiótica, pues procesos inmunológicos pueden continuar después de la cura microbiológica. Ello hace énfasis sobre la importancia de descartar *C. trachomatis*, con el objeto de detectar y tratar los portadores y así detener la diseminación a mujeres aún no infectadas^(11,12).

No ha habido estudios amplios sobre detección de clamidia en nuestro medio, con excepción de nuestra investigación. Es posible que la razón sean los costos de las pruebas. Sin embargo, en países de Europa y EE UU se ha demostrado que la búsqueda de clamidia es costo-efectiva, pues esta infección silente produce estragos en las trompas de Falopio al formar finas adherencias entre los pliegues y vesículas de contenido seroso, obstruyendo las trompas o interfiriendo con el pasaje del huevo, originando de esta manera un embarazo ectópico. Además, contribuye al establecimiento de endometritis subclínica, salpingitis franca, absceso tuboovárico, peritonitis pélvica, periapendicitis, perihepatitis. Nuestra publicación de 1999⁽⁸⁾ ha servido de base para que en la URH tratemos a toda pareja atendida en la eventualidad real de tener una infección activa o antigua por clamidia. Creemos que este hallazgo pudiera ser ampliado al resto de la población de Lima y algunas ciudades del Perú, en donde la actividad sexual de los jóvenes se inicia a edad temprana.

Por otro lado, las adherencias intrapélvicas resultan de procesos inflamatorios e infecciosos intrapélvicos, lo que incluye la endometriosis severa y las adherencias posquirúrgicas⁽¹³⁾. Los estudios refieren que la laparoscopia quirúrgica para resolver adherencias pélvicas no tiene efecto favorable, aunque podría servir para realizar salpingectomía en casos



de hidrosálpinx bilateral en una mujer que va a ser sometida a FIV-TE⁽¹⁴⁾. En nuestras pacientes, siempre tratamos de resolver los problemas originados por las adherencias intrapélvicas, tratando de restaurar la anatomía pélvica a lo más normal posible. Nos llama la atención favorablemente que 68,7% de las pacientes que gestaron tenía compromiso del factor tubárico. Conocemos que es uno de los factores más difíciles de tratar. Y sabemos que las parejas que atendemos no tienen la posibilidad económica para tomar el siguiente paso, que es la fertilización asistida de alta complejidad. Por ello somos cuidadosos de prestar la mayor atención en “limpiar” y dejar la anatomía tubárica lo más cercano a la normal posible, eliminando puentes y acodaduras, lisando adherencias, fulgurando depósitos grasos y vesículas inflamatorias y resolviendo el compromiso tubárico por endometriosis.

La microcirugía tubárica ha permitido concebir a un grupo menor de pacientes con problemas de trompa, con la consecuencia de un alto porcentaje de embarazos ectópicos tubáricos. Los resultados más exitosos son los obtenidos luego de reanastomosis tubárica para reversión de una esterilización tubárica, así como con fertilización *in vitro* y otros métodos de reproducción asistida⁽¹⁵⁾. En nuestra experiencia, hemos ido dejando la microcirugía tubárica a los pocos casos en los que hemos requerido efectuar una laparotomía por otros factores o para revertir esterilizaciones quirúrgicas voluntarias.

Con relación al factor ovárico, la inducción de la ovulación clásica produce muy buenos resultados en la infertilidad anovulatoria normogonadotrópica, salvo en mujeres de mayor edad, mayor duración de la infertilidad y mayor relación insulina: glucosa⁽¹⁶⁾. Aunque se ha descrito el diagnóstico de defecto de la fase lútea (DFL), su existencia en infertilidad y aborto recurrente es controversial. Una vez que se le diagnostica, las opciones de tratamiento son empíricas e incluyen aquellas recomendadas para la infertilidad inexplicada. Como tal, no se justifica realizar el diagnóstico de DFL en pacientes con infertilidad o aborto recurrente⁽¹⁷⁾. Las mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP) con frecuencia presentan disfunción ovárica, con foliculogénesis y esteroidogénesis anormales, sin dominancia folicular y presencia de múltiples folículos pequeños detenidos en su desarrollo, aunque capaces de esteroidogé-

nesis. Existe mayor prevalencia de abortos, incluso en ciclos inducidos⁽¹⁸⁾. En la URH realizamos inducción de la ovulación –como veremos más adelante–, utilizamos progesterona en casos de aborto recurrente y hemos encontrado muy pocos casos de SOP.

Tanto la FSH como la prueba de citrato de clomifeno tienen similar habilidad de predecir la posibilidad de embarazo en mujeres en tratamiento de infertilidad. Los resultados normales no son útiles, pero los anormales virtualmente confirman que no ocurrirá embarazo con el tratamiento⁽¹⁹⁻²²⁾. El contar los folículos ováricos por ecografía parece ser al momento la prueba más confiable de reserva ovárica, aunque puede ser influenciada por factores subjetivos; aún se necesita más estudios para confirmar su valor predictivo⁽²³⁾. Se debería informar y aconsejar apropiadamente a las mujeres de edad avanzada sobre las pocas probabilidades de éxito y los altos costos de los tratamientos de infertilidad⁽²⁴⁾. En nuestra experiencia, hemos encontrado casos en los que la reserva ovárica estaba alterada; pero, al hallar progesterona adecuada en el día 21 y endometrio secretor en la biopsia de endometrio del día 24 del ciclo, hemos proseguido con el estudio de la pareja.

Un reciente metaanálisis sobre tecnologías en reproducción asistida demostró que, una vez que se controla los factores confusores, la tasa de embarazo en mujeres con endometriosis es aproximadamente 50% de la tasa de mujeres con infertilidad por factor tubárico. El líquido peritoneal de las mujeres con endometriosis contiene cantidades elevadas de macrófagos y sus productos de secreción, tales como factores de crecimiento, citoquinas y factores angiogénicos. Debido a que los órganos de la reproducción son bañados y como tal influenciados por el líquido peritoneal, estos mediadores proinflamatorios afectarían varios aspectos de la reproducción en las mujeres con endometriosis. Los estadios avanzados de endometriosis pueden distorsionar la anatomía y causar infertilidad; pero, los mecanismos de endometriosis mínima o leve en la falla reproductiva son sutiles y controversiales. Recientes reportes sugieren que los factores inflamatorios tienen un rol en esta falla reproductiva asociada a la endometriosis⁽²⁵⁾.

Las lesiones tempranas de endometriosis y otros factores pélvicos de infertilidad pueden ser diag-



nosticados por laparoscopia. Se señala que la tasa de embarazo en infertilidad que se asocia a endometriosis puede mejorar por la cirugía laparoscópica, especialmente para los casos en estadios I-II⁽²⁶⁾. Sin embargo, cuando se compara endometriosis estadios 1 y 2 con pacientes con estadios 3 y 4, no se observa diferencias significativas en la tasa de embarazo (GIFT 69%, IIU 50,9%, respectivamente) o tasa de partos (GIFT 38,1%, IIU 25,5%). Las tasas de embarazo y de partos por paciente son significativamente mayores en la GIFT comparado con IIU ($p = 0,04$ y $p = 0,02$, respectivamente). En los estadios avanzados de endometriosis, la GIFT parece ser más efectiva⁽²⁷⁾.

En el año 2000, publicamos la experiencia de la URH con relación a endometriosis⁽²⁸⁾. En 675 intervenciones quirúrgicas realizadas entre 1993 y 1998, se encontró 327 casos de endometriosis, con prevalencia de 47%. En 71% de los casos, la endometriosis fue asintomática; en 34,1% se encontró endometriosis mínima o leve y en 72,2% endometriosis moderada y severa, de acuerdo a la clasificación de la Asociación Americana de Medicina Reproductiva. Hubo 12% de endometriomas y síndrome adherencial en 18,6%. De las pacientes que pudieron ser seguidas, 55 (17,4%) gestaron; de ellas, 45,5% había tenido endometriosis mínima y leve y 54,5% endometriosis moderada y severa. Podemos observar que, en nuestra población, la posibilidad de gestar fue similar en mujeres con endometriosis III y IV que con endometriosis I y II. Es conveniente mencionar que, después de un entusiasmo inicial con el empleo de agonistas de GnRH en la endometriosis y en los leiomiomas uterinos, los dejamos de usar hace varios años, porque no mejoraron los resultados –salvo temporalmente– y el alto costo de los medicamentos. También hemos dejado de hacer la segunda evaluación por laparoscopia (*second look*), pues la experiencia publicada el año 2000 nos señalaba que encontrábamos recurrencia de endometriosis en 45,6% de los casos, similar a lo hallado en instituciones foráneas. Sí hemos tratado de que la mujer gestara tan pronto como sea posible después de la laparoscopia y, si no gestara en 6 meses, se induce la ovulación en los casos indicados. En el presente trabajo, la incidencia de endometriosis con o sin endometriomas fue 25,1% y, de las pacientes con factor ovárico, 41,2% llegó a gestar (Tabla 2).

Se ha informado que, en los casos de fibromas uterinos, 27% de mujeres infértiles y 50% de las mujeres con infertilidad inexplicada embarazan antes de la miomectomía. La mayor edad en que ocurre el primer embarazo y la recurrencia de los leiomiomas en 15% a 30% señalan el efecto de los miomas sobre la infertilidad. Los mecanismos por los que los miomas pueden causar infertilidad son contractilidad uterina anormal, elongación de la cavidad uterina y distorsión de la vascularización uterina. Se ha detectado 80 genes que regulan la síntesis de retinoide, metabolismo del IGF, señalización del TGF-beta y la formación de matriz extracelular, cuyos estudios en marcha proveerán información sobre las vías de desarrollo de los leiomiomas⁽²⁹⁾.

La cirugía de los leiomiomas puede tener efectos beneficiosos⁽³⁰⁻³²⁾ o adversos^(33,34), sin que haya información clara sobre sus efectos en los procedimientos de tecnología de reproducción asistida (TRA). Las pacientes en quienes se extirpa quirúrgicamente los miomas antes de la fertilización *in vitro* pueden tener una tasa de éxito acumulativo de 33% para uno a tres procedimientos y tasa de partos de 25%. Las pacientes que tienen fertilización *in vitro* sin cirugía previa tienen una tasa de embarazo clínico de 15% y tasa de partos de 12%⁽³⁵⁾. Como tal, la mejoría sintomática y de la fertilidad pueden ser posibles en algunas pacientes con leiomiomas. Sin embargo, en vista de los riesgos y fallas potenciales del tratamiento asociadas con la miomectomía, se debe dar la consejería apropiada sobre ella y hacer conocer a la pareja los resultados⁽³³⁾.

Uno de los graves problemas de la miomectomía es la formación de adherencias, a pesar de seguir todas las indicaciones para su prevención. El gel de ácido hialurónico *autocrosslinked* parece ser útil para prevenir la formación de adherencias posquirúrgicas en pacientes infértiles que han sido sometidas a miomectomía laparoscópica, y aumenta la tasa de embarazo más que la miomectomía laparoscópica sola o en la que se usa suturas subserosas⁽³⁶⁾.

Por otro lado, la histeroscopia quirúrgica ha permitido reseca miomas submucosos vía transcervical. Sin embargo, no todos los leiomiomas submucosos pueden ser tratados fácilmente por resección histeroscópica^(37,38). Las principales indicaciones para la cirugía histeroscópica son los miomas uterinos submucosos, las anomalías del útero y el sín-



drome de Asherman^(39,40). Se ha demostrado que, en el tratamiento de las adherencias intrauterinas (síndrome de Asherman), el éxito es mejor con la histeroscopia^(15,41,42). En nuestra experiencia, 27% de las pacientes con factor uterino gestaron. No somos partidarios de extirpar leiomiomas, salvo que sean submucosos y algunos casos de intramurales y hasta subserosos grandes. Como siempre programamos las laparoscopias acompañadas de histeroscopia, aprovechamos del momento operatorio para resolver los problemas uterinos y de cavidad que encontremos y que decidimos pueda tener que ver con la infertilidad. Resolvemos siempre las adherencias intrauterinas, los síndromes de Asherman y los tabiques y extirpamos los miomas submucosos y pólipos hallados. Y uno de nosotros (PO) ha resuelto varios casos de metaplasia ósea.

Hemos encontrado que la polipectomía histeroscópica es efectiva, segura, procedimiento mínimamente invasivo con tasa baja de complicaciones leves. Según un estudio, la restauración de la habilidad de reproducción (53,7%) no depende del tamaño de la lesión extirpada. La cirugía resectoscópica es preferible para prevenir la recurrencia de pólipos⁽⁴³⁾.

De las parejas que gestaron, 29,4% tenían compromiso del factor masculino. El 51,6% mostraba astenozoospermia y en otro 20,9%, la astenozoospermia se asociaba a oligozoospermia (Tabla 6); es decir, 82,5% de las parejas varones padecía de astenozoospermia y otro 4,8% de oligozoospermia. Luego de ser evaluado por uno de nosotros (RA) y de acuerdo a los resultados del espermato cultivo, se administró antibioterapia en 58,5% de los pacientes, antioxidantes en 22% y ambos en 19,5%. Se objetivó la mejoría del espermograma y puede haber sido una de las razones del éxito en embarazos.

Se ha determinado especies reactivas de oxígeno (ERO) en especímenes normales de semen y en espermatozoides maduros e inmaduros por técnica de gradiente de doble-densidad; los niveles de ERO son significativamente menores en semen comparado con espermatozoides lavados⁽⁴⁴⁾. Los leucocitos correlacionan significativamente con la producción extrínseca de ERO, pero en forma menos notoria con la producción intrínseca de ERO. La cuenta espermática, la morfología y la motilidad en el eyaculado son más afectados por las ERO extrínsecas que por las intrínsecas. La fragmentación de ADN se correla-

ciona positivamente con la producción de ERO intrínseca, mientras esta correlación es más débil para la producción extrínseca de ERO. No existe correlación entre la fragmentación de ADN y el número de leucocitos, mientras sí hay correlaciones con la motilidad en el eyaculado y la cuenta de espermatozoides móviles después de realizar *swim-up*. Las cuentas de leucocitos $< 1 \times 10^6/\text{mL}$ causan una disminución significativa en la movilidad e integridad del ADN, por lo que se sugiere que el umbral dado por la OMS debería ser reevaluado⁽⁴⁵⁾. Con estos hallazgos y la experiencia que conseguida con el uso de antioxidantes, se ha iniciado en la URH el manejo de alteraciones espermáticas con antioxidantes.

Concluimos esta revisión señalando que la tasa de embarazo de 38,6% obtenida en la Unidad de Reproducción Humana de la Red Asistencial Rebagliati es una de las más altas conocidas. Nos sentimos muy halagados de este resultado, más aún, cuando reparamos que estamos realizando nuestra labor sin contar con tecnologías de fertilización asistida de baja o alta complejidad. Creemos que gran parte de este resultado es el trabajo en equipo, por un equipo que se capacita permanentemente, que realiza su labor siguiendo guías clínicas consensuadas y que logra captar el interés de las parejas en cada una de sus visitas; contamos con el apoyo de psicólogas y la Institución nos proporciona equipos y materiales adecuados para el estudio, manejo quirúrgico e inducción de la ovulación controlada. También debemos considerar que la URH organiza anualmente eventos científicos –inclusive internacionales– y talleres con la Red Asistencial Rebagliati, así como cuenta permanentemente con médicos pasantes y médicos residentes de las diferentes universidades del país, quienes nos estimulan a mantenernos al día en el conocimiento científico y las habilidades quirúrgicas. Hacemos las gestiones para, en el futuro, avanzar a las técnicas de inseminación intrauterina y, eventualmente, hacia las técnicas de fertilización asistida de alta complejidad.

AGRADECIMIENTOS

A los médicos residentes Drs. Beatriz Molina, Maribel Beizaga, Flormira Quispe y Julio Lorenzo, por su participación en la recolección de datos del año 2004. En la recolección de datos de las estadísticas 2000 a 2003, agradecemos a los Drs. Carlos Salazar, médico pasante, y a los médicos residentes Francisco Beingolea, Reynaldo Mitma, Magno Romero, Roberto Medrano, Nelson Vargas, Milagros Vargas y Edwin Vigilio, por su colaboración eficaz.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Pandian Z, Bhattacharya S, Vale L, Templeton A. In vitro fertilization for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD003357
- Cha KY, Chung HM, Lee DR, Kwon H, Chung MK, Park LS, Choi DH, Yoon TK. Obstetric outcome of patients with polycystic ovary syndrome treated by in vitro maturation and in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril*. 2005;83(5):1461-5
- Steures P, Berkhout JC, Hompes PG, van der Steeg JW, Bossuyt PM, van der Veen F, Habbema JD, Eijkemans MJ, Mol BW. Patients' preferences in deciding between intrauterine insemination and expectant management. *Hum Reprod*. 2005;20(3):752-5. Epub 2005 Jan 7.
- Ragni G, Allegra A, Anserini P, Causio F, Ferraretti AP, Greco E, Palermo R, Somigliana E. The 2004 Italian legislation regulating assisted reproduction technology: a multicentre survey on the results of IVF cycles. *Hum Reprod*. 2005 Apr 7; [Epub ahead of print]
- Lavy Y, Lev-Sagie A, et al. Should laparoscopy be a mandatory component of the infertility evaluation in infertile women with normal hysterosalpingogram or suspected unilateral distal tubal pathology? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;114(1):64-8.
- Capelo FO, Kumar A, Steinkampf MP, Azziz R. Laparoscopic evaluation following failure to achieve pregnancy after ovulation induction with clomiphene citrate. *Fertil Steril*. 2003;80(6):1450-3. Comment in: *Fertil Steril*. 2004;81(6):1722; author reply 1722-3.
- Pacheco J. Infección por Chlamydia trachomatis. *Ginecol Obstet (Perú)*. 1999; 45(3): 159-66.
- Ángeles R, Pacheco J, Ávila G, Ishihara J, Orihuela P, Zúñiga C, Bustamante S. Contribución al estudio de la prevalencia de la infección por clamidia en parejas con infertilidad. *Ginecol Obstet (Perú)*. 1999; 45(3):167-71.
- Lauper U, Schlatter C. [Adnexitis and pelvic inflammatory disease] [Article in German]. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch*. 2005 Jan;45(1):14-8.
- Debattista J, Timms P, Allan J, Allan J. Immunopathogenesis of chlamydia trachomatis infections in women. *Fertil Steril*. 2003;79(6):1273-87.
- Mardh PA. Tubal factor infertility, with special regard to chlamydial salpingitis. *Curr Opin Infect Dis*. 2004 Feb;17(1):49-52.
- Henry-suchet J. [Sexually transmitted diseases (STD) in adolescent girls] [Article in French]. *Contracept Fertil Sex (Paris)*. 1987 Apr;15(4):413-6.
- Saed GM, Diamond MP. Molecular characterization of postoperative adhesions: the adhesion phenotype. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2004 Aug;11(3):307-14.
- Erel CT, Senturk LM. Is laparoscopy necessary before assisted reproductive technology? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2005;17(3):243-8.
- Sciara JJ. Infertility: a global perspective. The role of pelvic infection. *Orgyn*. 1994;(3):12-5.
- Eijkemans MJ, Imani B, Mulders AG, Habbema JD, Fauser BC High singleton live birth rate following classical ovulation induction in normogonadotrophic anovulatory infertility (WHO 2). *Hum Reprod*. 2003;18(11):2357-62.
- Bukulmez O, Arici A. Luteal phase defect: myth or reality. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2004 Dec;31(4):727-44, ix.
- van der Spuy ZM, Dyer SJ. The pathogenesis of infertility and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004 Oct;18(5):755-71
- Jain T, Soules MR, Collins JA. Comparison of basal follicle-stimulating hormone versus the clomiphene citrate challenge test for ovarian reserve screening. *Fertil Steril*. 2004 Jul;82(1):180-5. Comment in: *Fertil Steril*. 2004;82(6):1720-1; author reply 1721.
- Scott RT Jr. Diminished ovarian reserve and access to care. *Fertil Steril*. 2004 Jun;81(6):1489-92; discussion 496-7. Comment on: *Fertil Steril*. 2004;81(6):1478-85.
- Abdalla H, Thum MY. An elevated basal FSH reflects a quantitative rather than qualitative decline of the ovarian reserve. *Hum Reprod*. 2004;19(4):893-8. Epub 2004 Mar 11.
- Sharara FI, Scott RT. Assessment of ovarian reserve. Is there still a role for ovarian biopsy? First do no harm! *Hum Reprod*. 2004;19(3):470-1. Epub 2004 Jan 29.
- Loverro G, Nappi L, Mei L, Giacomoantonio L, Carriero C, Tartagni M. Evaluation of functional ovarian reserve in 60 patients. *Reprod Biomed Online*. 2003 Sep;7(2):200-4.
- Meden-Vrtovec H. Ovarian aging and infertility. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2004;31(1):5-8.
- Halis G, Arici A. Endometriosis and inflammation in infertility. *Ann NY Acad Sci*. 2004;1034:300-15.
- Lin JF, Sun CX, Hua KQ, Xue XH, Li Y. [Clinical study of effect of laparoscopic diagnosis and treatment on pelvic endometriosis-associated infertility.] [Article in Chinese]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2005 Jan;40(1):9-12.
- Lodhi S, Abdel Fattah A, et al. Gamete intra-fallopian transfer or intrauterine insemination after controlled ovarian hyperstimulation for treatment of infertility due to endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 2004;19(3):152-9
- Pacheco J, Ángeles R, Bustamante S, Díaz F, Ishihara J, Orihuela P, Zúñiga C, Bazán Z. Endometriosis: Experiencia en un servicio de infertilidad. *Ginecol Obstet (Perú)*. 2000;46(1):40-6.
- Arsilan AA, Gold LI, Mittal K, et al. Gene expression studies provide clues to the pathogenesis of uterine leiomyoma: new evidence and a systematic review. *Hum Reprod*. 2005;20(4):852-63. Epub 2005 Feb 10.
- Chaker A, Ferchou M, Lahmar MM, Zhioua F, Meriah S [Uterine fibromyomas: fertility after myomectomy. About 41 cases] [Article in French]. *Tunis Med*. 2004 Dec;82(12):1075-81.
- Olive DL, Lindheim SR, Pritts EA. Non-surgical management of leiomyoma: impact on fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2004;16(3):239-43.
- Campo S, Campo V, Gambadauro P. Reproductive outcome before and after laparoscopic or abdominal myomectomy for subserous or intramural myomas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003;110(2):215-9.
- Olufowobi O, Sharif K, Papaionnou S, Neelakantan D, Mohammed H, Afnan M. Are the anticipated benefits of myomectomy achieved in women of reproductive age? A 5-year review of the results at a UK tertiary hospital. *J Obstet Gynaecol*. 2004;24(4):434-40.
- Martin D. Myomata and infertility. *Curr Women Health Rep*. 2003 Oct;3(5):384-8.
- Bulletti C, DE Ziegler D, Levi Setti P, Cicinelli E, Polli V, Stefanetti M. Myomas, pregnancy outcome, and in vitro fertilization. *Ann NY Acad Sci*. 2004;1034:84-92
- Pellicano M, Guida M, Bramante S, Acunzo G, Di Spiezio Sardo A, Tommaselli GA, Nappi C. Reproductive outcome after autocrosslinked hyaluronic acid gel application in infertile patients who underwent laparoscopic myomectomy. *Fertil Steril*. 2005;83(2):498-500
- Kriplani A, Singh BM, Meena S. One-step hysteroscopic myomectomy: unusual cases and a review of the literature. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2004 Dec;14(6):390-4.
- Cravello L, Agostini A, Beerli M, Roger V, Bretelle F, Blanc B. [Results of hysteroscopic myomectomy] [Article in French]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2004;32(9):825-8.
- Akira S, Araki T. [Endoscopic surgery in obstetrics and gynecology] [Article in Japanese] *Nippon Geka Gakkai Zasshi*. 2000 Aug;101(8):561-7.
- Stillman RJ, Asarkof N. Association between Mullerian duct malformations and Asherman syndrome in infertile women. *Obstet Gynecol*. 1985;65(5):673-7.
- Zikopoulos KA, Kolibianakis EM, et al. Live delivery rates in subfertile women with Asherman's syndrome after hysteroscopic adhesiolysis using the resectoscope or the Versapoint system. *Reprod Biomed Online*. 2004 Jun; 8(6): 720-5.
- Magos A. Hysteroscopic treatment of Asherman's syndrome. *Reprod Biomed Online*. 2002;4 Suppl 3:46-51.
- Preuthippan S, Herabutya Y. Hysteroscopic polypectomy in 240 premenopausal and postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2005;83(3):705-9
- Allamaneni SS, Agarwal A, Nallella KP, et al. Characterization of oxidative stress status by evaluation of reactive oxygen species levels in whole semen and isolated spermatozoa. *Fertil Steril*. 2005;83(3):800-3.
- Henkel R, Kierspel E, Stalf T, Mehnert C, Menkveld R, Tinneberg HR, Schill WB, Kruger TF. Effect of reactive oxygen species produced by spermatozoa and leukocytes on sperm functions in non-leukocytospermic patients. *Fertil Steril*. 2005;83(3):635-42.

