

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

UNIDAD DE POSTGRADO

**Efecto del Nifedipino como factor de engrosamiento
endometrial en mujeres en edad fértil**

TESIS

para optar el título de Especialista de Gineco Obstetra

AUTOR

Esperanza Julia Arce Fontela

ASESOR

Percy Pacora

Lima – Perú

2007

AUTORA:
DRA. ESPERANZA JULIA, ARCE FONTELA

AGRADECIMIENTO

A MI ASESOR
DR. PERCY, PACORA

Por el apoyo constante en la elaboración del presente trabajo de investigación

A LA UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Por la formación profesional que me ha brindado

DEDICATORIA

Al padre y amigo que en momentos difíciles no me abandona: **DIOS**
A mis padres **JOSE y JULIA** con profundo agradecimiento por su inagotable apoyo
incondicional

INDICE

	PAG.
LISTA DE TABLAS	
LISTA DE GRAFICOS	
RESUMEN.....	5
INTRODUCCION.....	6
CAPITULO I	
MATERIALES Y METODOS.....	10
CAPITULO II	
RESULTADOS.....	14
CAPITULO III	
DISCUSION.....	22
CONCLUSIONES Y SUGERENCIAS.....	23
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	24

LISTA DE CUADROS

PAG.

Tabla 1: Datos descriptivos de la variable edad.....	16
Tabla 2: Comparación del desarrollo del endometrio en el grupo estudio.....	16
Tabla 3: Comparación del desarrollo del endometrio en el grupo placebo.....	17
Tabla 4: Comparación del IR de la arteria uterina según grupo de estudio.....	18
Tabla 5: Comparación del tamaño de folículo según grupo de estudio.....	19
Tabla 6: Comparación del grosor del endometrio final según grupo de estudio.....	20

LISTA DE GRAFICOS

PAG.

Grafico 1: Comparación del desarrollo del endometrio en el grupo estudio.....	16
Grafico 2: Comparación del desarrollo del endometrio en el grupo placebo.....	17
Gráfico 3: Comparación del IR de la arteria uterina según grupo de estudio.....	18
Gráfico 4: Comparación del tamaño de folículo según grupo de estudio.....	19
Gráfico 5: Comparación del grosor del endometrio final según grupos de estudio...	20

RESUMEN

Objetivos Conocer el grado de crecimiento del endometrio, y el índice de resistencia de la arteria uterina bajo estímulo de nifedipino

Materiales y métodos: Se realizó un estudio prospectivo analítico experimental, comparativo doble ciego, con 30 pacientes con diagnóstico de infertilidad, que acudieron al servicio de Fertilidad del Hospital Loayza, durante Mayo y Junio 2007.

Resultados: De 30 pacientes que iniciaron el estudio 5 no lo continuaron. No se encontró una diferencia significativa del grosor en mm del endometrio así como tampoco en el Índice de Resistencia de la arteria uterina, comparando nifedipino y placebo en cada paciente

Conclusiones: El uso de las tabletas vía oral de nifedipino en pacientes infértiles no contribuyó a un desarrollo endometrial estadísticamente significativo, así como tampoco a una variación significativa del IR de la arteria uterina.

Palabras Clave: FACTOR DE CRECIMIENTO, ENGROSAMIENTO ENDOMETRIAL, NIFEDIPINO, INFERTILIDAD

INTRODUCCION

La tendencia actual es considerar el grosor endometrial como un indicador para determinar el momento de administrar la Hormona Gonadotropina Corionica (HCG) para desencadenar la ovulación en los ciclos de inseminación artificial, además en la transferencia de embriones criopreservados se evalúa previamente la preparación endometrial por ecografía transvaginal .

En relación a los cambios morfológicos y funcionales en el endometrio que facilitan la implantación del embrión, intervienen varios factores de crecimiento entre ellos factores relacionados al crecimiento endotelial que contribuye a la neovascularización que promueve proliferación de endometrio y placentación.

En relación al trabajo se encuentra en la actualidad otros fármacos usados para la estimulación del crecimiento endometrial como el sildenafil, sin embargo también se encuentran trabajos en relación a nifedipino y efectos secundarios de engrosamiento endometrial en mujeres posmenopáusicas no hipertensas, otros en menopausia prematura en mujeres en quienes se observo un potente efecto arterial uterino vasodilatador.

El citrato de sildenafilo vía vaginal ha sido usado para engrosar endometrio en mujeres con desordenes uterinos como en el síndrome de Asherman, donde se evidenció selectiva vasodilatación endometrial y por ultrasonido transvaginal se evidenció engrosamiento endometrial (1)

El uso del sildenafilo vaginal mejora el flujo uterino de la sangre de la arteria y aspecto endometrial sonografico en pacientes con los ciclos reproductivos asistidos anteriormente fallados debido a la respuesta endometrial pobre, haciendo referencia que con un grosor endometrial por ecografia de 8 mm se obtiene un alto chance de gestación en las pacientes tratadas con fertilización in vitro (2)

En un estudio prospectivo donde se incluyó 7 pacientes con el antecedente de haber sido sometidas a alguna técnica de reproducción asistida y que al menos en el ciclo previo presentaron un grosor endometrial menor de 8 mm el día de la administración de la gonadotropina corionica humana, se administró vía vaginal sildenafilo y se realizo monitoreo de la ovulación y medición del grosor endometrial, en todas ellas se obtuvo un grosor endometrial mayor de 8 mm. (3)

En un estudio donde se uso angiografía Doppler (3D-PDA) se examinó los cambios periodicos de la vascularidad endometrial y subendometrial durante ciclos menstruales normales en 29 mujeres con subfertilidad inexplicada con 19 controles. Estas mujeres mostraron significativos cambios en los indices de vascularidad del endometrio y subendometrio caracterizados por un pico pre-ovulatorio y un descenso post-ovulatorio, independientemente de las concentraciones de estrógeno o progesterona y medición del endometrio. Recientemente se está usando sildenafilo para mejorar el flujo sanguineo uterino con buenos efectos. (4)

En fertilización in vitro, transferencia de embriones (FIV_TE) la utilidad practica del patrón endometrial como dato predictivo de receptividad endometrial y pronóstico de implantación embrionaria es tema controversial. Mientras que unos grupos no encuentran relación alguna (Eichler, 1993), otros requieren un espesor mínimo (5-6 mm) para transferir (7) y si el espesor es igual o inferior a 6 mm, congelan los embriones para

otro ciclo mas favorable (Sher, 1993; Alam, 1993), y otros proponen considerar otros signos como la textura ecogénica (Check, 1993), el Doppler de la arteria uterina o la identificación de vasos en el espacio peri o endometrial mediante el mapa de color (Zaidi 1995). Una de las ultimas propuestas es del grupo Applebaun (1995) que obtiene buenos resultados preliminares. Han ideado un “perfil biofisico uterino” en el que describen 7 variables: espesor y número de capas de endometrio, ecogenicidad y ducción de contracciones endometriales, índice de pulsatilidad de la arteria uterina , presencia de flujo vascular en la zona 3 del endometrio o en el miometrio. A cada una de estas variables le otorgan un valor de 0 a 2-3 y se valora la suma de todas ellas. En su experiencia un resultado optimo (20) se asocia a gestación en todos los casos, mientras que ninguna paciente con índice inferior a 13 quedó gestante . A pesar del interés creciente , en su estudio sigue vigente que el “papel del endometrio en la implantación continúa siendo un enigma” (Abdalla, 1994).

El estudio del endometrio es fundamental para conocer las posibilidades de implantación de una paciente en un ciclo determinado y con la llegada de las técnicas de reproducción asistida esta información es todavía más necesaria, ya que sabemos que el estado endometrial y por lo tanto la implantación es el factor limitante para la obtención de embarazos

Otro factor es la calidad o receptividad del endometrio o tejido interno del útero:

El endometrio o tejido interno del útero también desmejora con la edad, porque se hace menos receptivo, menos especializado para recibir a los embriones, permitir la implantación y el desarrollo normal del embarazo. Esto puede mejorarse con un tratamiento para engrosar el endometrio (9)

El nifedipino induce una disminución reversible de la resistencia vascular y un incremento de la velocidad de la circulación en la arteria uterina en mujeres con menopausia. Estos resultados sugieren que el nifedipino es un potente vasodilatador arterial. (10)

En un estudio sobre efectos de antihipertensivos en engrosamiento endometrial en mujeres posmenopáusicas se encontró una diferencia significativa entre el grupo de asintomáticas, hipertensas recibiendo antihipertensivos, hipertensas no tratadas y normotensas. (11)

En un trabajo publicado en 2004, concluye que el nifedipino es un potente vasodilatador de la arteria uterina (12)

1 Objetivos de la Investigación

1.1 Objetivo general

- Establecer si hay relación entre ingesta de nifedipino y el crecimiento del endometrio

1.2 Objetivos específicos

- Conocer el grado de crecimiento del endometrio bajo estímulo de nifedipino
- Determinar el índice de resistencia vascular de la arteria uterina en estas pacientes que ingieren nifedipino.

CAPTULO I
MATERIALES Y METODOS

METODOLOGIA

2.1 TIPO DE ESTUDIO

Es un estudio prospectivo analítico experimental, comparativo doble ciego, como método de análisis se utilizó la prueba “t” de Student.

2.2 UNIVERSO

Constituido por pacientes que acuden a Consultorio de Fertilidad en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza (HNAL), normotensas sin antecedentes de patologías cardiovasculares, quienes voluntariamente accedieron a formar parte del proyecto firmado el consentimiento respectivo, a las cuales se les indicó nifedipino, las pacientes acudieron a sus controles ecográficos al inicio del tratamiento y se evaluó en el seguimiento ovulatorio al mismo tiempo el grado de desarrollo del endometrio así como la flujometría doppler de la arteria uterina, las ecografías se realizaron por ginecólogos, en el 8 – 9 día del ciclo con un seguimiento diario e interdiario hasta confirmar la ovulación.

2.3 MUESTRA

Se implementó el proyecto en Consultorio de Fertilidad del HNAL incluyéndose a las pacientes infértiles en seguimiento ovulatorio en ciclos espontáneos o estimulados, se evaluó 2 meses a cada paciente, se distribuyó de manera aleatoria simple entre las pacientes el nifedipino (30 mg 1 tableta vía oral cada 24 horas desde el quinto día del ciclo hasta el día preovulatorio) pudiendo empezar desde el primer mes con nifedipino una paciente para en el siguiente ciclo no recibirlo (en su lugar recibiría un placebo), o empezar desde su basal el primer mes (recibiendo sólo placebo) para en el siguiente mes recibir nifedipino. En total se incluyeron 30 pacientes (posteriormente 5 pacientes abandonaron el estudio).

CRITERIOS DE INCLUSION

1. Mujeres en edad fértil (hasta 40 años) que acudan a Consultorio de Fertilidad
2. Mujeres que otorguen y firmen el consentimiento informado

CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Mujeres que no deseen participar en el estudio
2. Mujeres que tengan hipersensibilidad al nifedipino
3. Mujeres con discapacidad mental
4. Mujeres con alguna patología cardíaca
5. Mujeres con patología uterina por historia clínica

2.4 VARIABLES DEL ESTUDIO

Variable cuantitativa continua (variable dependiente): Crecimiento de endometrio en milímetros, índice de resistencia doppler de la arteria uterina, crecimiento folicular,

Variable cualitativa ordinal (variable independiente): dosis de nifedipino

Variable nominal: cefalea, palpitaciones, sensación de calor, mareos , nauseas.

2.5 CONSIDERACIONES ETICAS

Se incluyeron en el proyecto las pacientes que acudieron al Consultorio de Fertilidad a las que después de haberles explicado firmaron voluntariamente una hoja de consentimiento.

El presente trabajo fue sometido a aprobación por el Comité de Etica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

DEFINICIÓN DE TERMINOS:

FACTOR DE CRECIMIENTO: Comprende una familia de moléculas que estimula la proliferación celular mediante su interacción con un receptor específico de membrana no son nutrientes ni se emplean como metabolito o cofactor en ningún paso del metabolismo intermediario. Se trata, por tanto, de moléculas con una función de regulación.

ENGROSAMIENTO ENDOMETRIAL: En el campo de la reproducción asistida se encuentra un grupo de pacientes en quienes no se observa un desarrollo endometrial adecuado durante los protocolos de estimulación ovárica o preparación para transferencia de embriones, estudios recientes hacen referencia a 8 mm en el grosor que favorecería las tasas de implantación y embarazo.

NIFEDIPINO: Es un agente antihipertensivo que pertenece al grupo de bloqueadores de los canales de calcio.

INFERTILIDAD: Algunos expertos recomiendan que si una pareja fracasa en la concepción después de uno o dos años de relaciones sexuales sin protección y frecuentes, entonces deberían consultar a un médico especialista en fertilidad. Las mujeres de 35 años o mayores, tal vez pueden adelantar este tiempo de consulta si no se quedan embarazadas después de un periodo entre los seis meses y el año.

Entre el 10% y el 15% de parejas que desean tener un bebé son incapaces de concebir después de un año de relaciones sexuales sin protección. Cerca de la mitad de estas parejas pueden llegar al embarazo al cabo de dos años después del tratamiento apropiado de la mujer, el hombre, o ambos.

CAPTULO II

RESULTADOS

RESULTADOS

1. De las 30 pacientes que iniciaron el estudio, 5 lo abandonaron (2 de ellas por sensación de calor, 1 por cefalea, 2 por motivos personales).
2. En la tabla 1, apreciamos que la edad promedio de las 25 pacientes fue de 33 años, con una variación de 4.44 años entre las edades de las pacientes.
3. En la tabla 2, al comparar el desarrollo del endometrio en el grupo de pacientes con nifedipino, se ha observado un incremento significativo en los promedios. La diferencia observada ha sido estadísticamente significativo ($p < 0.05$).
4. En la tabla 3, al comparar el desarrollo del endometrio en el grupo de pacientes con placebo, se ha observado un incremento significativo en los promedios. La diferencia observada ha sido estadísticamente significativa ($p < 0.05$). Sin embargo, comparando tales diferencias inicial y final, ha sido mayor el cambio en el grupo con nifedipino.
5. En la tabla 4, comparando el índice de resistencia de la arteria uterina (doppler), se ha observado que ha sido menor en el grupo de nifedipino a comparación del placebo. Esta diferencia observada no ha sido estadísticamente significativa ($p > 0.05$). Este resultado nos indica que no ha sido efectivo en el grupo de estudio.
6. Analizando el tamaño del folículo, apreciamos que ha sido mayor el promedio del tamaño de folículo en el grupo de estudio a comparación del grupo placebo. Esta diferencia encontrado ha sido significativo estadísticamente ($p < 0.05$).

7. Analizando el grosor del endometrio final, apreciamos que ha sido mayor el promedio en el grupo de estudio (9,82) a comparación del grupo placebo (9,57). Esta diferencia encontrada no ha sido significativa estadísticamente ($p > 0.05$).

Tabla 1: Datos descriptivos de la variable edad

Variable	n	Media	D.Standar	Rango
EDAD	25	33,48	4,44	24-40

Apreciamos en el grupo de 25 pacientes mujeres, que la edad promedio fue de 33 años, con una variación de 4.44 años entre las edades de las pacientes.

Tabla 2: Comparación del desarrollo del endometrio en el grupo estudio (nifedipino)

Variable	Medición	n	Media	D.Standar	t	p
ENDOMETRIO	INICIAL	25	5,37	1,42	-12,21	0,000
	FINAL		9,82	2,22		

$p < 0.05$

En la tabla 2, al comparar el desarrollo del endometrio en el grupo de pacientes con nifedipino, se ha observado un incremento significativo en los promedios. La diferencia observada ha sido estadísticamente significativo ($p < 0.05$).

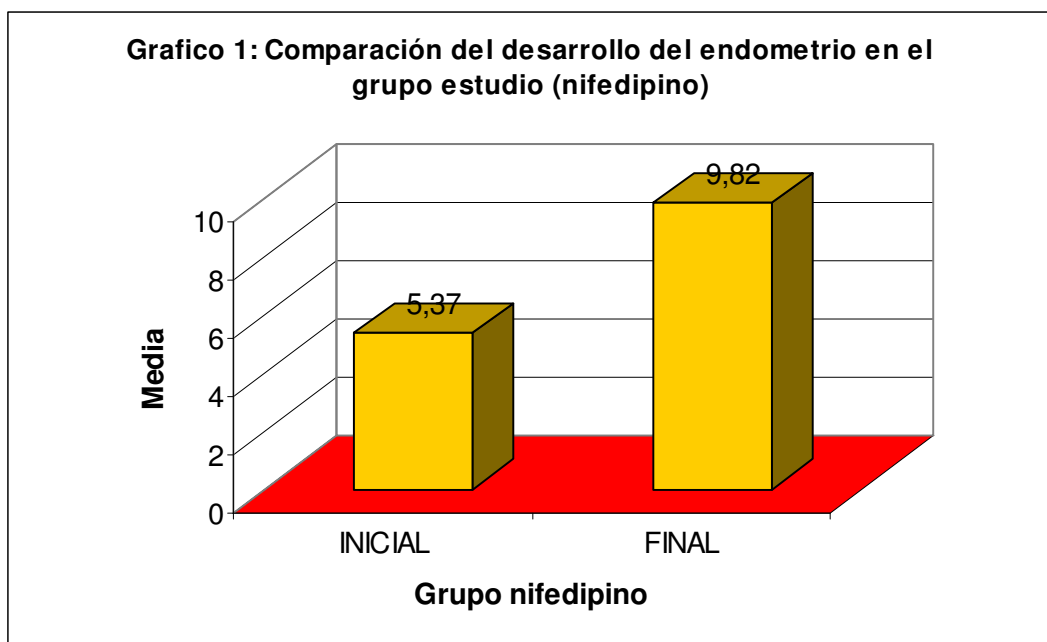
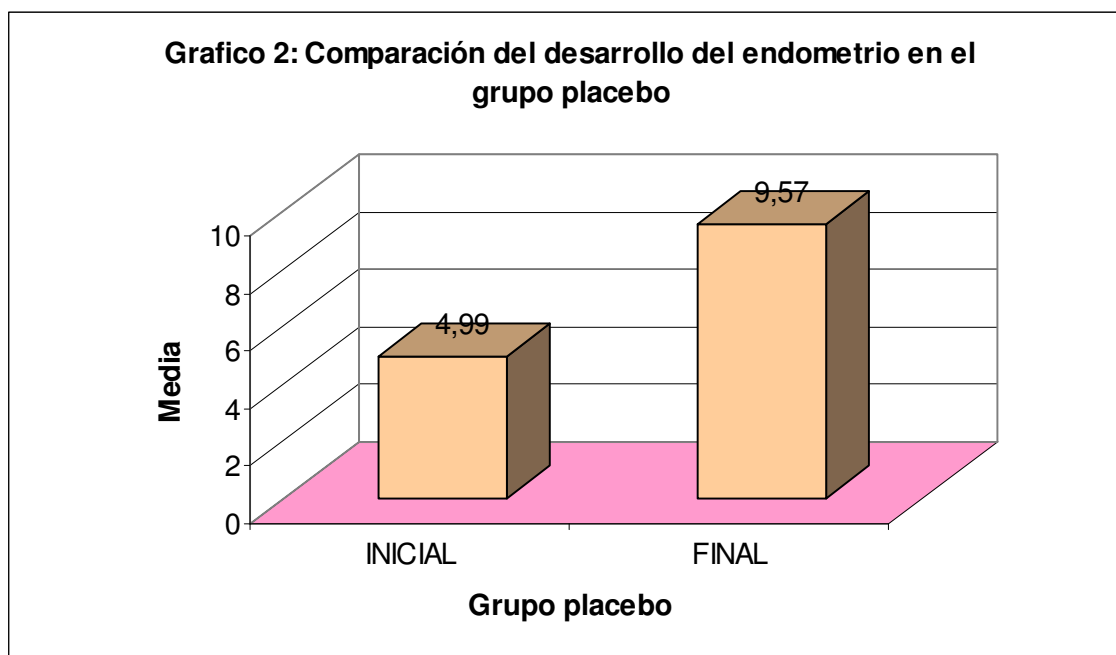


Tabla 3: Comparación del desarrollo del endometrio en el grupo placebo

Variable	Medición	n	Media	D.Standar	t	p
ENDOMETRIO	INICIAL	25	4,99	1,37	-10,54	0,000
	FINAL		9,57	2,65		

p<0.05



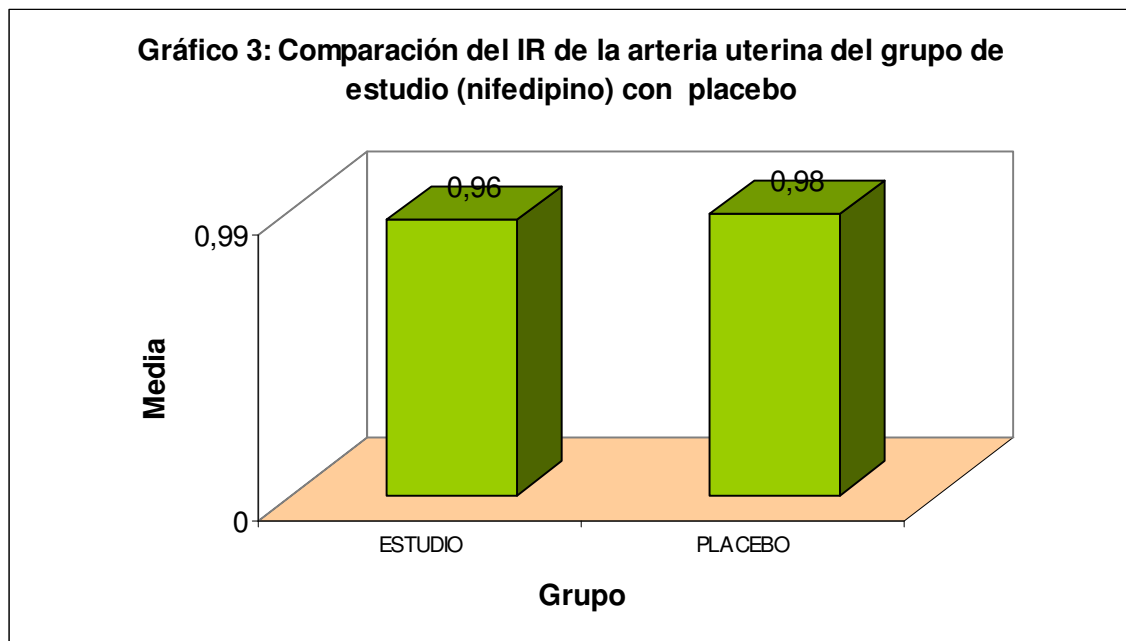
En la tabla 3, al comparar el desarrollo del endometrio en el grupo de pacientes con placebo, se ha observado un incremento significativo en los promedios. La diferencia observada ha sido estadísticamente significativo ($p < 0.05$). Sin embargo, comparando

tales diferencias inicial y final, ha sido mayor el cambio en el grupo con nifedipino.

Tabla 4: Comparación del IR de la arteria uterina del grupo de estudio (nifedipino) con placebo

Variable	Grupo	n	Media	D.Standar	t	p
DOPPLER	ESTUDIO	25	0,96	0,46	2,10	0,06
	PLACEBO		0,98	0,03		

p>0.05

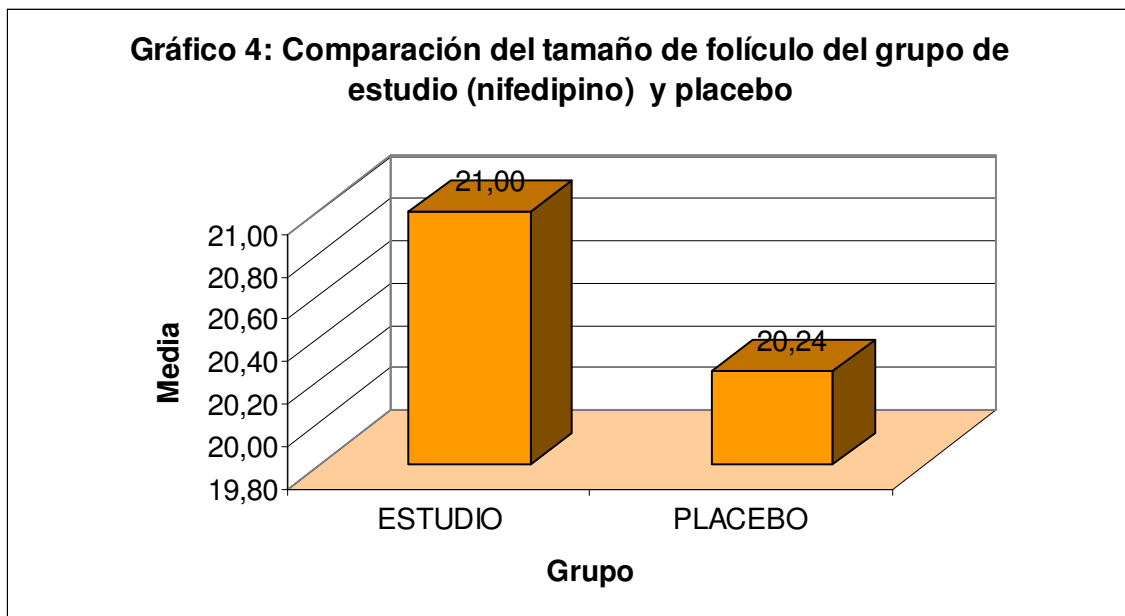


En la tabla 4, comparando el índice de resistencia (doppler), se ha observado que ha sido menor en el grupo de nifedipino a comparación del placebo. Esta diferencia observada no ha sido estadísticamente significativa ($p > 0.05$). Este resultado nos indica que no ha sido efectivo en el grupo de estudio.

Tabla 5: Comparación del tamaño de folículo del grupo de estudio (nifedipino) y placebo

Variable	Grupo	n	Media	D.Standar	t	p
TAMAÑO FOLICULO	ESTUDIO	25	21,00	2,61	2,13	0,04
	PLACEBO		20,24	2,52		

$p < 0.05$

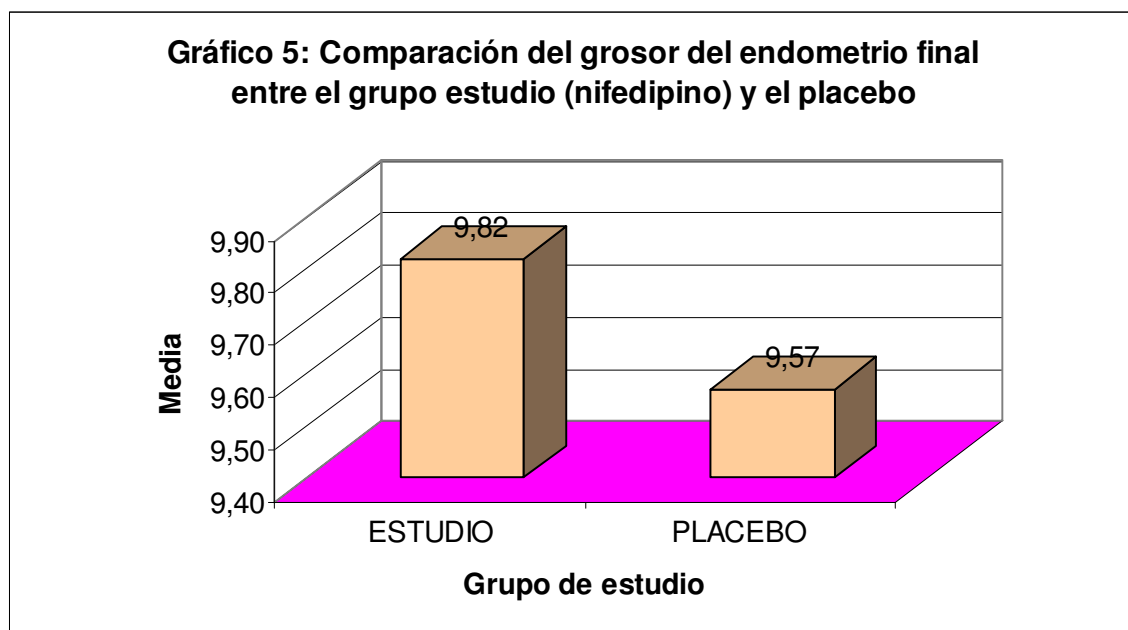


Analizando el tamaño del folículo, apreciamos que ha sido mayor el promedio del tamaño de folículo en el grupo de estudio a comparación del grupo placebo. Esta diferencia encontrado ha sido significativo estadísticamente ($p < 0.05$).

Tabla 6: Comparación del grosor del endometrio final entre el grupo estudio (nifedipino) y el placebo

Variable	Grupo	n	Media	D.Standar	t	p
GROSOR ENDOMETRIO	ESTUDIO	25	9,82	2,22	1,12	0,27
	PLACEBO		9,57	2,65		

$p > 0.05$



Analizando el grosor del endometrio final, apreciamos que ha sido mayor el promedio en el grupo de estudio a comparación del grupo placebo. Esta diferencia encontrada no ha sido significativa estadísticamente ($p>0.05$).

**CAPITULO III
DISCUSION , CONCLUSIONES Y
SUGERENCIAS**

DISCUSIÓN

La infertilidad se ha relacionado con diversas variables, siendo una de las principales el papel que desempeña el grosor endometrial en la fisiología reproductiva de la mujer; comprendiendo un amplio rango de desórdenes ginecológicos.¹

El crecimiento del endometrio esta relacionado con una buena perfusión de las arterias uterinas.² La relajación de la fibra muscular lisa como componente estructural activo de la pared vascular, da origen a la vasodilatación.

El grosor del endometrio es un factor que influye en la tasa de embarazos en pacientes infértiles por esto es necesario disponer de alternativas terapéuticas económicas y seguras que permitan un adecuado desarrollo endometrial en cierto grupo de pacientes infértiles que serán sometidas a inseminación intrauterina. El nifedipino es un medicamento que ha mostrado un efecto favorable sobre crecimiento endometrial en mujeres posmenopáusicas, las cuales lo usan por tiempo mayor al empleado en este estudio, como tratamiento antihipertensivo.

Si bien se observa mayor crecimiento de endometrio en las mujeres de edad fértil usando nifedipino comparando con ellas mismas cuando usaron placebo, el promedio de crecimiento final con placebo y nifedipino no es significativo. Algo similar sucede con el índice de resistencia de la arteria uterina que si bien se aprecia una pequeña disminución cuando se ingiere nifedipino, esta diferencia no tiene un valor significativo.

El nifedipino se uso a partir del 5 día del ciclo menstrual hasta la ovulación, podría suceder que al ampliar el número de días de ingesta se apreciara un mayor engrosamiento endometrial, además otro factor limitante es el tamaño de la muestra el cual es pequeño, por lo que habría que realizar estudios buscando corregir estos puntos expuestos

CONCLUSION

EL uso de tabletas de nifedipino en pacientes infértiles en el presente trabajo, no mostró diferencia significativa en el desarrollo endometrial o en la disminución del índice de resistencia de la arteria uterina

SUGERENCIAS

Los estudios prospectivos aleatorizados a doble ciego son los ideales para lograr un buen nivel de evidencia, y si bien los resultados obtenidos, no son del todo alentadores, ampliar el tamaño de la muestra y la posibilidad de ampliar el número de días de ingesta del fármaco, sería una sugerencia para mejorar los resultados obtenidos.

REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

- (1) Journal Of Women's Health (2002) [J Womens Health (Larchmt)] 2006 May; Vol. 15 (4), pp. 442-4.)
- (2) Human Reproduction (Oxford, England) [Hum Reprod] 2000 Apr; Vol. 15 (4), pp. 806-9.)
- (3) Departamento de Ginecología y Obstetricia , hospital San José Tec de Monterrey y Area de Postgrado, Escuela de Medicina , tecnológico de Monterrey)
- (4) Human Reproduction, Nov 2004; 19,11;Health & Medical Complete pg. 2605).
- (5) Human Reproduction (Oxford, England) [Hum Reprod] 2000 Apr; Vol. 15 (4), pp. 806-9

- (6) Fertility And Sterility [Fertil Steril] 2002 Nov; Vol. 78 (5), pp. 1073-6.
- (7) Fleischer, 1986; UNeno, 1991; Califa, 1992
- (8) Sociedad Española de Fertilidad. <http://www.sefertilidad.com>.
- (9) Ginecol obstret Mex 2001; Vol. 69(11):431-438
- (10) **Source:** [Ultrasound in Obstetrics and Gynecology](#), Volume 24, Number 7, December 2004, pp. 781-786(6)**Publisher:** [John Wiley & Sons, Ltd.](#)
- (11) Menopause, 10(4):362-365, July 2003.
- (12) Ultrasound in Obstetrics and Gynecology Vol 24, Issue 7, Pag 781-786, Octubre 2004
- (13) Endocrinología ginecológica y Anticoncepción, 2º Edición Tomo II , 1999 Joan Antoni Vanrell, Joaquim Calaf, Joan Balasch, Pere Viscosillas,
- (14) Reproducción Humana 2º Edición, 2002 J. Remohí, A. Pellicer, C. Simón, J. Navarro, Samuel S.C. Yen MD D Sci, Robert B. Jaffe, MD, Robert L. Barbieri, MD, Endocrinología de la Reproducción 4º Edición, 2001
- (15) Sociedad Argentina de Endocrinología, Diagnostico y Terapeutica en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2006-07-06
- (16) Infertilidad 1º Edición 2006-07-06 Gustavo Pagés, Juan Aller,
- (17) Smith S. Growth factors in the endometrium. *Hum Reprod Update* 1994;9:936-944.
- (18) The effects of antihypertensive agents on endometrial thickness in asymptomatic, hypertensive, postmenopausal women Tulay Okman-Kilic, MD, and Mustafa Kucuk, MD *Menopause: The Journal of the North American Menopause Society* Vol 10 N° 4 pp 362-365
- (19) Abnormal sonographic endometrial findings in asymptomatic postmenopausal women: possible role of antihypertensive drugs. Pardo J, Aschkenazi S, Kaplan B, Orvieto R, Nitke S, Ben-Refael Z. Department of Obstetrics and Gynecology, Rabin Medical Center, Petach Tikva, Israel. *Menopause* 1998 Winter 5(4):223-5
- (20) Acute efficacy of a sublingual dose of nifedipine on uterine arterial blood flow: preliminary data in prematurely menopausal women, C. Huissoud, S Hadj, V

Bied Damon, M Benchaib, Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Vol 24 Number 7 December 2004 pp 781-786

- (21) Sociedad Española de Fertilidad, <http://www.sefertilidad.com>
- (22) Successful use of vaginal sildenafil citrate in two infertility patients with Asherman's syndrome. Journal Of Women's Health (2002) [J Womens Health (Larchmt)] 2006 May; Vol. 15 (4), pp. 442-4.
- (23) Effect of vaginal sildenafil on the outcome of in vitro fertilization (IVF) after multiple IVF failures attributed to poor endometrial development. : Fertility And Sterility [Fertil Steril] 2002 Nov; Vol. 78 (5), pp. 1073-6.
- (24) Effect of vaginal sildenafil on the outcome of in vitro fertilization (IVF) after multiple IVF failures attributed to poor endometrial development. Fertility And Sterility [Fertil Steril] 2002 Nov; Vol. 78 (5), pp. 1073-6.
- (25) 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 (Oxford, England) [Hum Reprod] 2000 Apr; Vol. 15 (4), pp. 806-9
- (26) Endometrial and subendometrial perfusion are impaired in women with unexplained subfertility. Human Reproduction, Nov 2004; 19,11; Health & Medical Complete pg.2605
- (27) The effects of antihypertensive agents on endometrial thickness in asymptomatic, hypertensive, postmenopausal women.
Okman-Kilic T; Kucuk M; Menopause (New York, N.Y); 2003 Jul-Aug; 10(4); p. 362-5
- (28) Ultrasonographic and pathological endometrial findings in asymptomatic postmenopausal women taking antihypertensive drugs.
Martinez-Rubio MP; Alcazar JL; Maturitas; 2003 Sep 25; 46(1); p. 27-32
- (29) Ultrasonographic and pathological endometrial findings in asymptomatic postmenopausal women taking antihypertensive drugs
Maria,,,,,Pilar,Martínez_Rubio^a and Juan Luis Alcázar

^a Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital Virgen del Camino,

Pamplona, Spain

^b Department of Obstetrics and Gynecology, Clínica Universitaria de Navarra, School of Medicine, University of Navarra, Avenida Pio XII, 36, Pamplona 31008, Spain Received 5 August 2002; revised 2 February 2003; accepted 4 March 2003. ; Available online 14 May 2003.

- (30) J. Pardo, S. Aschkenazi, B. Kaplan *et al.*, Abnormal sonographic endometrial findings in asymptomatic postmenopausal women: possible role of antihypertensive drugs. *Menopause* **5** (1998), pp. 223–225. [Abstract-EMBASE](#) | [Abstract-MEDLINE](#)
- (31) Acute efficacy of a sublingual dose of nifedipine on uterine arterial blood flow in premature menopause women. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* Vol 22, Issue S1, Pages 25-26
- (32) The effects of antihypertensive agents on endometrial thickness in asymptomatic, hypertensive, postmenopausal women. *Menopause*, 10(4):362-365, July 2003. Okman-Kilic, Yulay MD, Kucuk, Mustafa MD
- (33) Acute efficacy of a sublingual dose of nifedipine on uterine arterial blood flow: preliminary data in prematurely menopausal women. . *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* Vol 24, Issue 7, Pages 781-786- Octobre 2004
- (34) Endometrial thickness and the Doppler sonographic parameters of the uterine arteries as discriminators of endometrial status in postmenopausal women receiving anti-hypertensive treatment. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* Volume 44 issue 5 Page 396- Octobre 2004