

Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina

EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA
REALIZADOS EN LA UNIDAD DE ESTERILIDAD Y FERTILIZACIÓN *IN VITRO*
(UEFIV) Y EN EL CENTRO DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA FERTILAM
AGOSTO 2016-JULIO 2017.



Trabajo de grado presentado por:
Aura Isabel Núñez Abreu y Karla Marie Ogando Santana
Para obtención del grado de: DOCTOR EN MEDICINA

Santo Domingo, D.N.
2017

CONTENIDO

Agradecimientos

Dedicatoria

Resumen

Abstract

I. Introducción	13
I.1. Antecedentes	14
I.2. Justificación	16
II. Planteamiento del problema	18
III. Objetivos	19
III.1. General	19
III.2. Específicos	19
IV. Marco teórico	20
IV.1. Infertilidad	20
IV.1.1. Historia	21
IV.1.2. Definición	30
IV.1.3. Etiología	30
IV.1.3.1. Infertilidad femenina	31
IV.1.3.2. Infertilidad masculina	37
IV.1.3.3. Factores que afectan a ambos sexos	38
IV.1.3.4. Infertilidad inexplicable	40
IV.1.3.5. Factores de riesgo	41
IV.1.4. Clasificación	45
IV.1.5. Epidemiología de la infertilidad	46
IV.1.6. Diagnóstico de infertilidad	47
IV.1.6.1. Evaluación de la infertilidad masculina	48
IV.1.6.2. Evaluación de la infertilidad femenina	57
IV.1.7. Resultados de la infertilidad	65
IV.1.8. Tratamientos, evolución, pronóstico y complicaciones	65
IV.1.8.1. Tratamientos en infertilidad femenina	66

IV.1.8.1.1. Fertilización <i>in vitro</i>	70
IV.1.8.1.2. Inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)	93
IV.1.8.1.3. Inseminación artificial	100
IV.1.8.2. Tratamiento para infertilidad masculina	110
IV.2. Embarazo temprano	116
IV.2.1. Embarazo evolutivo	120
IV.2.2. Embarazo subclínico	121
IV.2.3. Aborto clínico	121
V.Operacionalización de las variables	122
VI.Material y método	124
VI.1. Tipo de estudio	124
VI.2. Área de estudio	124
VI.3. Población	125
VI.4. Muestra	125
VI.5. Criterios	125
VI.5.1. De inclusión	125
VI.5.2. De exclusión	125
VI.6. Instrumento de recolección de la información	126
VI.7. Procedimiento	126
VI.8. Tabulación y análisis de los datos	126
VI.9. Consideraciones éticas	127
VII.Resultados	128
VIII.Discusión	137
IX.Conclusión	143
X.Recomendaciones	144
XI.Referencias	146
XII.Anexos	150
XII.1. Cronograma	150
XII.2. Instrumento de recolección de datos	151
XII.3. Consentimiento informado	152

XII.4. Costos y recursos	154
XII.5. Evaluación	155

AGRADECIMIENTOS

Mis más profundos agradecimientos son para Jehová mi Dios, fuente de todo conocimiento, que me mostró el camino y su voluntad para mi vida, me dio la fuerza, valentía y perseverancia necesarias para culminar con éxitos esta etapa.

Agradezco sobremanera a mi familia, mi padre Ing. Geraldo E. Núñez Montero por su apoyo indispensable en todo este camino, por enseñarme el valor de cultivar el pensamiento, el respeto a mi nación y el proverbio japonés “Tarde o temprano la disciplina vencerá la inteligencia”; mi madre Lic. Betzaida Abreu Matos, por sembrar el amor al prójimo, humildad y el temor a Dios en mi corazón, por apoyarme en cada nueva aventura, por enseñarme a ser una persona independiente y recordarme que “El cielo es el límite”; mi amigo y único hermano Ing. Josias Y. Núñez Abreu, por compartir mis alegrías y sobre todo mis penas, por alentarme y servirme de ejemplo; el amor de mi vida Yadiel A. Martínez Almonte, por su compañía y constante apoyo y cuidados.

Al Dr. Alexis Martínez Benedicto, ginecoobstetra-embriólogo y especialista en reproducción asistida le agradezco por todo el soporte brindado en la realización de este trabajo de investigación, por permitirnos disponer de su centro FERTILAM y su distinguida orientación, de igual manera a la Dra. Jayne Cabreja; al Dr. Rubén Darío Pimentel Pediatra-neumólogo salubrista/Investigador y la Dra. Jeannette Báez Investigadora, por su dirección en cada detalle de este trabajo de investigación con el fin sea realizado con excelencia.

Gracias a la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU) por guiarme en el transcurso de esta carrera; al Dr. José Asilis Zaiter, Dir. Facultad de Ciencias de la Salud, al Dr. Eduardo García, Director de la Escuela de Medicina, a la Dra. Belisa Soriano, Directora Académica de la Escuela de Medicina; Lic. Dorcas Guzmán, queridas Lic. Ivelisse Martínez y Ángela Contreras por todo su apoyo. Gracias a cada uno de los docentes por compartir conocimientos académicos y de su experiencia para la formación de excelentes profesionales.

Por último quiero agradecer a cada uno de mis familiares, los cuales estuvieron presentes a cada paso con paciencia y amor; gracias mil a mis amigos y compañeros, por extender una mano amiga cuando más lo necesité y porque con

ustedes puede fortalecer muchas áreas en mi vida, y a mis hermanos en la fe, muchas gracias por sus oraciones y valiosos consejos.

Aura I. Núñez Abreu

Agradezco a mi Dios todo poderoso por su amor, por su misericordia y por su dirección durante todo este tiempo. Desde siempre él supo que este era mi propósito, me perdí por un tiempo pero él me tomó mi mano y me trajo hasta aquí. Dios mío gracias por darme las capacidades que necesitaba, por la sabiduría que pusiste en mí, por quitar el temor de mí cuando lo necesite, gracias por impulsarme más allá de mis expectativas, gracias mi Dios, gracias.

A mi madre, Marisa Santana Del orbe por ser mi mayor ejemplo, por ser mi inspiración y mi modelo. Gracias por sustentar mis sueños, por tus enseñanzas, por tus oraciones, por tu entrega para conmigo, gracias por hacer esta meta cumplida posible, sin ti y tu esfuerzo nada de esto sería posible.

A mi padre, Carlos A. Ogando Alcántara por ser ejemplo de superación, por enseñarme a creer en mis sueños, que todo es posible con dedicación y esfuerzo, gracias por tus consejos, por las palabras de aliento, porque ningún proyecto, ninguna idea era demasiado difícil. Gracias papi por creer en las cosas que puedo lograr aun cuando yo no creo.

A mis hermanos, mis tíos, mis abuelos, mis primos gracias por su amor y por mostrarme que todo es más lindo cuando se hace en familia. Quiero agradecer de manera especial a Laura Ogando por enseñarme a retarme y a confiar en mis conocimientos, a Eric Sánchez por enseñarme que en la vida sin sacrificios no se obtienen beneficios, gracias por enseñarme a ser agradecida con Dios y los que me rodean y gracias por hacerme un mejor ser humano, te quiero como un hermano. También de manera especial agradecer a Sanchecka Sánchez por ser mi hermana mayor, por mostrarme el valor de la familia y por siempre darme tu cariño y respaldo, te quiero más de lo que puedo expresar.

A mis amigos, Rolando Santos, Narolyn Reynoso, Luzbernice Hernández, Isamar Cuello, Aura Núñez, Luis Carlos Despradel y Stephania Joseph porque de manera muy especial entraron en mi vida en el momento que más los necesitaba, gracias por acompañarme, por ser parte de mi crecimiento académico y personal, gracias por sus consejos, por el ánimo que me proporcionaron en momentos claves y sobre todo gracias por ser personas auténticas y con un corazón de oro. Donde sea que la vida los lleve se llevan un poquito de mí con ustedes.

A mi asesor clínico, Dr. Alexis Martínez Benedicto por abrirme las puertas de su consultorio y aceptar ser parte de esta investigación. Gracias por sus atenciones y por querer siempre la excelencia en todo lo que se emprenda.

Gracias a la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña por acogerme y contribuir en mi formación como profesional y ser humano, a mis profesores por inculcarme el valor del conocimiento, a todo el personal de la UNPHU por su entusiasmo y deseo de que todo marche bien. En especial quiero agradecer a mi Decano José Javier Asilis Zaiter, Dra. Belisa Soriano, a la Lic. Dorcas Guzmán, Lic. Ángela Contreras, Lic. Ivelisse Martínez, y Francisco Aracena por ser ejemplo de dedicación, de que cuando las cosas se hacen con amor se logran, gracias por brindar parte de su vida a que nosotros seamos profesionales con valores y ética, gracias porque sin ustedes mi caminar en la UNPHU hubiese sido distinto.

Gracias sinceras a todo el que aposto a mí, todo el que levanto una oración a Dios en mi nombre, a todo el que me inspiro, me dio su mano, su hombro para llorar, una sonrisa, un abrazo, un consejo, todo el que me dijo que no importa cuánto nos caigamos, sino cuantas veces nos levantamos, gracias infinitas a todos ustedes por mostrarme que con tan poco se le puede cambiar el día a una persona, y esos días son los definatorios del resto de nuestras vidas.

Karla Marie Ogando Santana

DEDICATORIA

Este trabajo está dedicado a mi Dios, que siempre estuvo conmigo a lo largo de este camino; me sostuvo, guio y protegió.

A mis padres, Marisa Santana Del Orbe y Carlos A. Ogando Alcántara porque sin su apoyo incondicional nada de esto hubiese sido posible.

A mi amada alma mater, Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña por creer en sus estudiantes.

Todo lo que soy hoy se lo dedico a ustedes.

Karla Marie Ogando Santana

En primer lugar dedico este trabajo de investigación a mí amado Dios y Salvador Jesucristo.

En segundo lugar lo dedico a mis esforzados y dedicados padres, Geraldo E. Núñez Montero y Betzaida Abreu Matos y la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU), mi Alma Mater.

A cada profesional de la salud que de manera directa o indirecta obtendrá beneficios de los conocimientos aquí descritos.

A cada ente en formación que pretende entregar su vida al cuidado de la salud de los demás y a todos aquellos que deseen añadir conocimiento extraído a partir de la experiencia clínica.

Aura Isabel Núñez Abreu

RESUMEN

Antecedentes: Los tratamientos de reproducción asistida son empleados para corregir lo que impide la procreación en una pareja. Dentro de los tratamientos utilizados nos enfocamos en la evaluación de la eficacia de tres procedimientos. En primer lugar la fertilización *in vitro* tiene una tasa de embarazo clínico a nivel mundial de 34.5 por ciento y en Latinoamérica es de 27.7 por ciento, la cual es muy similar a la de inseminación artificial que es de un 27.6 por ciento internacionalmente, no así en ICSI donde la tasa de embarazo es de un 39.2 por ciento cuando existe infertilidad de factor masculino y 36.5 por ciento cuando no existe.

Método: Es un estudio observacional, descriptivo y transversal de recolección prospectiva de datos que se llevó a cabo en dos centros médicos privados de la ciudad de Santo Domingo, donde se determinó la eficacia de los tratamientos de fertilidad en un periodo comprendido entre Agosto del año 2016 y Julio del año 2017.

Resultados: De los dos centros estudiados el universo fue de 255 usuarios con una muestra de 76, lo cuales cumplieron con los criterios establecidos. 38 de ellos tuvieron una prueba de embarazo positiva y 38 negativas. De los 38 usuarios con prueba de embarazo positiva, el 73.8% resultó en embarazo evolutivo (E.Ev.), 18.4% resultó en embarazo subclínico y 7.9% en aborto clínico.

Es interesante saber que dentro de las 16 pacientes que se embarazaron con el procedimiento de IA el 81.2 por ciento tuvo E.Ev., de las 13 pacientes embarazadas con FIV se obtuvo un 69.2 por ciento de E.Ev., y de las 9 pacientes embarazadas con ICSI el 55.5 por ciento tuvo embarazo evolutivo.

Conclusión: De los tratamientos de reproducción asistida estudiados podemos concluir que la inseminación artificial tiene una eficacia alta y fertilización *in vitro* e ICSI una eficacia media.

Palabras clave: Eficacia, Inseminación artificial, Fertilización *in vitro*, ICSI.

ABSTRACT

Background: Assisted reproduction treatments are used to correct what prevents procreation in a couple. Within the treatments used, we focused on the evaluation of the efficacy of three procedures. Firstly, *in vitro* fertilization has a global clinical pregnancy rate of 34.5 percent and in Latin America it is 27.7 percent, which is very similar of artificial insemination, which is 27.6 percent internationally, not so in ICSI where the pregnancy rate is 39.2 percent when there is male factor infertility and 36.5 percent when it does not exist.

Method: It is an observational, descriptive and transversal study of prospective data collection that was carried out in two private medical centers of the city of Santo Domingo, where the effectiveness of fertility treatments was determined in a period between August of 2016 and July 2017.

Results: Of the two centers studied, the universe was 255 users with a sample of 76, which met the established criteria. Only 38 of them had a positive pregnancy test and 38 negative. Of the 38 users with positive pregnancy test, 73.8 percent resulted in evolutionary pregnancy (E.Ev.), 18.4 percent resulted in subclinical pregnancy and 7.9 percent in clinical abortion.

In this study the artificial insemination procedure had 81.2 percent of pregnancies and 46.4 percent of E.Ev., whereas *in vitro* fertilization obtained 69.2 percent of pregnancies and 32.1 percent of E.Ev. and ICSI 55.5 percent of pregnancies and 17.8 percent of E.Ev.

Conclusion: Of the assisted reproduction treatments studied we can co-assure that artificial insemination have high efficacy and *in vitro* fertilization and ICSI an average efficiency.

Key word: *Efficacy, Artificial insemination, In vitro fertilization, ICSI.*

I. INTRODUCCIÓN

La fecundidad y la concepción han sido temas muy controversiales y recurrentes en todos los tiempos. La infertilidad ha sido causa de innumerables tabúes que han surgido en diferentes civilizaciones y ha sido vista y tratada de maneras distintas a lo largo de la historia. Desde el contexto bíblico, la infertilidad era considerada una maldición de Dios como consecuencia del pecado - creencia que se extendió hasta la edad media - y se asociaba a la mujer, puesto que no se reconocía la infertilidad masculina. Por el contrario, en la antigua sociedad egipcia, las mujeres eran iguales a los hombres, y la dificultad en la concepción no se consideraba un castigo divino sino una enfermedad que debía ser diagnosticada y tratada. A pesar de que la medicina estaba impregnada de magia, para esa época ya existían registros acerca de la infertilidad femenina y masculina y su debido tratamiento. Sin embargo, no fue sino hasta el período del Renacimiento donde hubo un innegable progreso científico que generó el pensamiento moderno y se hicieron avances que cambiaron la visión arcaica acerca de la reproducción y la infertilidad y su abordaje. ¹

Según lo describe la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva en el 2013, hoy en día se entiende que la infertilidad es el resultado de una enfermedad (interrupción, cese o trastorno de las funciones corporales, sistemas u órganos) del tracto reproductivo masculino o femenino que impide la concepción de un niño o la capacidad de llevar un embarazo al parto. La duración de la relación sexual sin protección sin concepción exitosa debe ser de alrededor de 12 meses antes de realizada una evaluación de infertilidad, a menos que la historia clínica, edad o hallazgos físicos del paciente hayan dictado una evaluación médica previa y posteriormente la instauración de un tratamiento. ²

En la actualidad, la infertilidad es una condición que afecta entre el 15 y 20 por ciento de las parejas en edad reproductiva y es el resultado de problemas tanto del hombre como de la mujer, o de una combinación de factores que intervienen con el embarazo. Alrededor del 20 por ciento de los casos de infertilidad se debe a un problema en el hombre. Cerca del 40 al 50 por ciento de los casos se atribuye a problemas en la mujer, y aproximadamente un 30 a un 40 por ciento de los casos se debe a problemas tanto en el hombre como en la mujer. ³

Sabiendo que es elección de cada individuo o pareja determinar si desean reproducirse, y de ser así, el número de hijos y el momento adecuado para procrear, de existir problemas de fertilidad, se puede acudir a intervenciones que van desde sencillas técnicas de concientización, hasta métodos más avanzados como la fertilización *in vitro*.⁴

El tratamiento de elección para la infertilidad depende de factores que incluyen: qué está causando el problema, el tiempo que se tiene siendo infértil, la edad del paciente y de su pareja, y las preferencias personales. Es por esto que las parejas en edad reproductiva que afrontan dificultades para concebir, llegan a la consulta médica buscando que su dificultad sea atendida y tratada como cualquier otra condición de salud, y por ende, la persona o pareja infértil debe ser vista de manera integral tomando en cuenta todos los aspectos éticos, sociales, emocionales, religiosos, legales y demás, que hacen el manejo de esta condición tan complejo.

Debido a lo anteriormente justificado, se entiende cómo y por qué las Técnicas de Reproducción Asistida (ART) han supuesto una revolución en el abordaje de la infertilidad. Se emplean fundamentalmente las siguientes: Inseminación Artificial (IUI), Fecundación *In Vitro* (FIV), e Inyección Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI). Cada una de éstas es aplicada dependiendo de la causa y los factores que afectan la fecundación para que la pareja pueda lograr satisfactoriamente un embarazo.⁵

Actualmente, gracias al avance científico en el área de reproducción asistida, ha habido cambios significativos en el manejo y abordaje de las parejas infértiles, y mayor número de procedimientos que resultan en embarazos exitosos.

I.1. Antecedentes

En 2011 Brandes M. et al, publicaron una investigación en la revista *Human Reproduction* con el propósito de investigar de evaluar el resultado de la actual gestión de la fertilidad en la infertilidad inexplicada en Europa. Los resultados más relevantes fueron que de 408 pacientes que procedían de los Países Bajos (*Netherlands*), Europa, 93 lograron embarazarse para un total de 22.7 por ciento con los procedimientos de inseminación artificial y Fertilización *in vitro*

indistintamente. En general ellos explican que, 27.6 por ciento de las parejas que se le realizó inseminación artificial (45 pacientes de 163 que se sometieron a Inseminación) lograron un embarazo y 51 por ciento de las que se le realizó fertilización *in vitro* (48 pacientes de 94 que se le realizó fertilización) lograron embarazo.⁶

Sin embargo, en el trabajo de investigación de 2014 realizado en el Centro Médico de la Universidad de Stanford en E.E.U.U. cuyo objetivo fue identificar parámetros de análisis de semen previos que puedan ser predictivos de un embarazo exitoso en parejas con infertilidad de factor masculino sometidas a inseminación intrauterina y evaluar la tasa de embarazo basada en el agente inductor de ovulación en parejas con infertilidad de factor masculino según los criterios de la organización mundial de salud 2010 tratados con IUI, notamos que las tasas de embarazo fueron mucho más bajas que en el estudio anterior, siendo que de 356 inseminaciones realizadas a 147 parejas, el rango de embarazo fue de 5.3 por ciento (19 de 356) de inseminaciones en 12.9 (1 por ciento 9 de 147) de las parejas.⁷

En otro estudio publicado en junio del 2000 por la Sociedad Española de Reproducción Asistida cuyo objetivo era determinar el impacto de la técnica de ICSI sobre el desarrollo embrionario estudiando el desarrollo preimplantatorio hasta el estadio de blastocisto, comparando embriones obtenidos mediante FIV convencional con los obtenidos mediante ICSI donde se estudió el desarrollo preimplantatorio de un total de 900 embriones humanos que se sometieron a cultivo y transferencia en estadio de blastocisto, se reporta que el porcentaje de formación de blastocistos fue significativamente mayor en los embriones obtenidos mediante FIV convencional (sesenta y siete por 100) comparado con aquellos obtenidos mediante ICSI (59 por 100). La tasa de embarazo, implantación y aborto fueron similares en las receptoras de ambos grupos (ya que se transfirió el mismo número de blastocistos).⁸

Estudio retrospectivo realizado en 2016 por Richard Paulson M. en E.E.U.U., cuyo objetivo fue determinar la eficacia del método ISCI en parejas infértiles informó que el uso de ICSI en ciclos para parejas sin infertilidad de factor masculino (n =

317,996) se asoció con tasas más bajas de implantación (23 frente a 25 por ciento) y nacidos vivos (36,5 frente a 39,2 por ciento). Por lo tanto, la ICSI debe reservarse para aquellos con infertilidad de factor masculino severo o fecundación previamente fallada.⁹

Otro estudio publicado en 2010 por Vargas-Tominaga L. et al, cuyo objetivo era determinar las tasas de éxito en fertilización *in vitro* (FIV) de un programa de reproducción asistida, a 3,330 metros sobre el nivel del mar en el Centro de Fertilidad y Ginecología del Sur, Cusco, Perú, donde se le realizó FIV y transferencia embrionaria en 27 parejas con diagnóstico de infertilidad y con indicación de FIV, presentó tasas de implantación de 14.3 por ciento, tasas de embarazo clínico de 22 por ciento recordando que en latinoamerica es de 27.7 por ciento y a nivel mundial 34.5 por ciento con FIV.¹⁰

En 2014 un estudio realizado por Carlota Cabrer y Laura Mercedes, República Dominicana, cuyo objetivo fue determinar las causas de infertilidad según el género y las tasas de embarazos en parejas infértiles, presentan que un 9% de las mujeres sometidas a tratamientos de fertilidad obtuvieron un embarazo subclínico o aborto clínico.¹¹

I.2. Justificación

Es bien sabido que la dificultad para tener hijos, cuando hay deseo de tenerlos, es una de las situaciones más complicadas a las que tiene que hacer frente una pareja, que afecta no solo a la pareja individualmente sino también a todos sus proyectos futuros. La Sociedad Española de Fertilidad expresa que la información en el área de la medicina reproductiva ha conseguido una importancia vital. Ellos refieren que se ha visto un aumento en la demanda del uso de los servicios asistenciales para esta problemática. Los pacientes están en la necesidad de obtener información veraz, basada y apoyada en evidencias. Debemos verificar los conceptos básicos de la reproducción asistida, hacer diagnósticos acertados, reconocer la causa, si hay un factor masculino, femenino, o mixto como origen de los distintos grados de esterilidad de las parejas que desean tener hijos.¹²

En 2013 Florencia L., en su artículo «Infertilidad en Latinoamérica», expone el problema de la infertilidad como uno muy grande de la salud pública, este muy unido a la salud médica y mental de la pareja.¹³

La comprensión de la eficacia de los tratamientos de fertilidad que se manejan en la Unidad de Esterilidad y Fertilización In-*Vitro* San Rafael y FERTILAM durante el periodo Agosto 2016 a Julio 2017, las distintas causas de infertilidad, las comorbilidades que presentan los pacientes y la experiencia adquirida por los profesionales en esta área son aspectos que nos podrían orientar a la hora de examinar y tratar nuevos casos en la República Dominicana. Es necesario tocar el tema de la efectividad de acuerdo al tipo de tratamiento de fertilidad por esto es vital individualizar los casos, e indagar en el método más conveniente de acuerdo a la causa de la infertilidad en cada pareja.

Durante la investigación para construir nuestro marco teórico hemos hallado que existe una carencia de datos en este orden a pesar de la importancia del tema y de la creciente demanda en el sector salud dominicano sin tomar en cuenta el estatus social, es por esto que las instituciones nacionales públicas y privadas especialistas en reproducción podrían beneficiarse del registro detallado que evidencie los niveles de satisfacción del trabajo realizado en los centros, que permita la constante autoevaluación y mejoría.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los problemas de reproducción tienen un impacto en la salud mental, emocional y social, así como también en la vida de pareja. La persona afectada se siente rechazada, incapaz y deficiente, tanto el hombre como la mujer pueden ser infértiles. La ayuda a esta problemática es individualizada ya que la detonan distintas causas.

Desear tener un hijo y no poder alcanzar ese deseo espontáneamente es fuente de estrés, angustia y, en algunos casos, depresión.¹² Es común observar que mujeres mayores de 35 años son las que solicitan más frecuentemente los servicios asistenciales de los especialistas en infertilidad, reflejando las decisiones de la mayoría de estas, de posponer el embarazo por superarse, desarrollarse personalmente y profesionalmente, para insertarse en el mercado laboral.

En estudios epidemiológicos amplios, se estima que la infertilidad afecta al 15 por ciento de la población en edad reproductiva de los países occidentales que no logran el embarazo y solicitan tratamiento médico; es decir, una de cada seis parejas, que experimenta una evolución creciente.¹²

En este trabajo de investigación buscamos responder a la siguiente pregunta: ¿Cuál es la eficacia de los tratamientos de reproducción asistida realizados en Unidad de Esterilidad y Fertilización *in vitro* (UEFIV) y en el Centro de Reproducción Asistida FERTILAM Agosto 2016-Julio 2017?

III. OBJETIVOS

III.1. General:

1. Determinar la eficacia de los tratamientos de reproducción asistida realizados en la unidad de esterilidad y fertilización *in vitro* (UEFIV) y FERTILAM desde Agosto 2016 hasta Julio 2017.

III.2. Específicos:

1. Determinar la eficacia según el tipo de tratamiento de reproducción asistida.
2. Determinar la eficacia de los tratamientos de reproducción asistida en estudio según la edad.
3. Determinar la eficacia de los tratamientos de reproducción asistida en estudio según el Índice de Masa Corporal (IMC) del usuario en el momento en que se somete al procedimiento.
4. Determinar la eficacia de los tratamientos de reproducción asistida en estudio según el tipo de infertilidad.
5. Determinar la eficacia de los tratamientos de reproducción asistida en estudio según el origen de los embriones.
6. Determinar la eficacia de los tratamientos de reproducción asistida en estudio según el estado del embrión al momento en que se somete el usuario al procedimiento.
7. Determinar la eficacia de los tratamientos de reproducción asistida en estudio según la cantidad de intentos.
8. Determinar la eficacia de los tratamientos de reproducción asistida en estudio según comorbilidades.
9. Determinar la eficacia de los tratamientos de reproducción asistida en estudio según la cantidad de embriones transferidos.
10. Determinar la eficacia de los tratamientos de reproducción asistida en estudio según el tiempo de infertilidad del usuario.

IV. MARCO TEORICO

IV.1. Infertilidad

Para poder conocer a profundidad la infertilidad debemos de saber en qué consiste la fertilidad, y no es más que la capacidad para reproducir o el estado de ser fértil. Este término debe diferenciarse de la fecundabilidad, que es la probabilidad de lograr un embarazo cada mes, y la fecundidad, que es la capacidad de lograr un nacimiento vivo a un ciclo menstrual.¹⁴

La tasa de fecundación en la población en edad reproductiva en general es bastante constante y es aproximadamente de cero coma veintidos por mes. La tasa de fecundidad estimada es de cero coma quince a cero coma dieciocho por mes, lo que representa una tasa de embarazo acumulada de 90 por ciento por año.¹⁴

En el proceso de fecundación cientos de millones de espermatozoides depositados en la vagina viajan hacia el ovocito, pero sólo unos pocos cientos realmente lo alcanzan. El número de espermatozoides que alcanzan el ovocito se reduce en gran medida debido a las condiciones dentro del tracto reproductivo femenino. Muchos espermatozoides son superados por la acidez de la vagina, otros son bloqueados por el moco en el cuello uterino, mientras que otros son atacados por leucocitos fagocíticos en el útero. Los espermatozoides que sobreviven sufren un cambio en respuesta a esas condiciones. Pasan por el proceso de capacitación, lo que mejora su motilidad y altera la membrana que rodea el acrosoma, la capucha como estructura en la cabeza de un espermatozoide que contiene las enzimas digestivas necesarias para que se adhieran a y penetrar en el ovocito.¹⁵

El ovocito liberado por la ovulación está protegido por una gruesa capa externa de células de la granulosa conocida como corona radiata y por la zona pelúcida, una gruesa membrana glicoproteína que se encuentra justo fuera de la membrana plasmática del ovocito. Cuando los espermatozoides capacitados hacen contacto con el ovocito, liberan las enzimas digestivas en el acrosoma (la reacción acrosómica) y, por lo tanto, pueden unirse al ovocito y cavar a través de la zona pelúcida del ovocito. Uno de los espermatozoides se romperá a través de la membrana plasmática del ovocito y liberará su núcleo haploide en el ovocito. La estructura de la membrana del oocito cambia en respuesta (reacción cortical),

impidiendo cualquier penetración adicional por otro espermatozoide y formando una membrana de fertilización. La fecundación se completa tras la unificación de los núcleos haploides de los dos gametos, produciendo un cigoto diploide.¹⁵

La infertilidad es la incapacidad de concebir (independientemente de la causa) después de un año de relaciones sexuales sin protección.¹⁴

IV.1.1. Historia

A través de la historia y sus civilizaciones, la mujer siempre ha sido el símbolo de fertilidad. De la prehistoria datan numerosas pinturas rupestres de figuras femeninas redondeadas y representativas que invocaban la fertilidad y la prosperidad.¹⁶

Por el contrario, la infertilidad ha sido uno de los mayores problemas sociales y médicos desde los albores de la humanidad, vista como una amenaza para la supervivencia del clan, para la transmisión del poder y el mantenimiento de las estructuras sociales.¹⁶

Durante casi toda la historia de la humanidad, el hombre tuvo un desconocimiento total de cómo era el proceso de reproducción natural, sobre todo de la participación masculina. Esto pasó porque entre la relación sexual y el nacimiento pasaban 9 meses y, durante ese tiempo, podían ocurrir una serie de eventos responsables del embarazo como cambios meteorológicos, comportamientos diferentes, etc. Por eso se consideró a la mujer como la encargada de la reproducción y al hombre como un espectador más o menos inocente.¹⁶

Egipcios

La descripción del proceso de reproducción natural se inicia con esta civilización, porque los registros de otras más antiguas, como los sumerios (3200-2000 a.C.), son muy difíciles de analizar debido a la escasez de datos existentes.²

El papiro de Ebers fue el más famoso de los papiros egipcios. Escrito en la dinastía XVIII (1550 a.C.), es uno de los más valiosos textos médicos que ha legado el Egipto faraónico. En él se recogen datos sobre ginecología, distintas afecciones del aparato respiratorio, entre ellas una que podría identificarse con la asmática, etc.¹⁶

El conocimiento de los egipcios sobre anatomía probablemente era algo muy somero. Se utilizaban alrededor de una centena de términos anatómicos, incluyendo cuatro para el tracto genital: útero, vulva, labios y tal vez cérvix. Los egipcios fueron sobresalientes en el desarrollo del diagnóstico temprano del embarazo tratando granos de trigo y cebada con la orina de mujeres embarazadas. La técnica consistía en que las mujeres grávidas debían orinar sobre una mezcla de trigo y cebada combinada con arena y dátiles; si los granos germinaban (por la acción de la hormona HCG), significaba que estaban embarazadas; si sólo crecía el trigo, el hijo era varón y si sólo crecía la cebada, era mujer.¹⁶

Hebreos

Una de las principales fuentes de conocimiento relacionadas con la medicina judía es la Biblia. La noción del pecado original predominaba y las mujeres tenían pocos derechos y libertades, incluso los varones podían repudiar a sus mujeres. «Sed fructíferos, multiplicaos, y repoblar la tierra» fue la orden que Dios les dio a Adán y a Eva al comienzo del libro del Génesis capítulo uno verso 28.¹⁶

En este contexto se puede entender que la infertilidad fuera un castigo divino, al tiempo que la infertilidad masculina no fuera reconocida. Sin embargo, Dios podría privar de descendientes a una pareja para castigarla por un pecado.¹⁶

Griegos

La medicina occidental encuentra sus primeras bases en Grecia, donde coexistían las prácticas sagradas y profanas. El gran reformador de la época fue Hipócrates (460-377 a.C.). Él quiso transformar la medicina que se estaba practicando en su tiempo, la cual estaba más cercana a la magia que a un sistema de observación, y construir un sistema médico coherente con el racionalismo de los filósofos griegos. Esto lo escribió en varios tratados que representaron la base de la medicina de esa época.¹⁶

Hipócrates estaba muy familiarizado con el problema de la infertilidad y tenía varias recetas para diagnosticarla inspiradas en los egipcios.¹⁶ Para él la infertilidad se debía a las siguientes causas:

1. Mala posición del cérvix.
2. Debilidad de la cavidad interna debido a un origen congénito o adquirido subsecuentemente a una cicatriz de úlceras.
3. Obstrucción del orificio uterino debido a una amenorrea.
4. Flujo menstrual excesivo, que hará al útero incapaz de fijar la semilla.
5. Prolapso uterino.

Los tratamientos eran numerosos: Cuando el cérvix está demasiado cerrado el orificio interno debe ser abierto mediante una mezcla especial compuesta por nitro rojo, comino, resina y miel. Los griegos también usaban un tratamiento que consistía en dilatar el cuello uterino e insertar una sonda de plomo a través de la cual vertían al útero sustancias emolientes. Otro de los grandes médicos griegos después de Hipócrates fue Galeno (129-199), cuyos estudios anatómicos en animales y observaciones sobre las funciones del cuerpo humano dominaron la teoría y la práctica médica durante 1.400 años.¹⁶

Romanos y bizantinos

Uno de los grandes ginecólogos y obstetras de la antigüedad fue sin duda Sorano de Efeso (78-177); de origen griego que se formó en la escuela de Alejandría y practicó la medicina en Roma en tiempos de Trajano y Adriano. Sorano fue el primero en proporcionar una forma real y estructurada a las comadronas. Esta enseñanza comprendía anatomía, fisiología y patologías obstétricas y ginecológicas. La primera parte de su obra trata sobre las comadronas y describe la anatomía de los genitales femeninos y trata aspectos fisiológicos de la menstruación y del embarazo.¹⁶

Árabes

El médico más afamado y prestigioso de esta escuela fue Avicena (980-1037), que escribió alrededor de 30 tratados: de hecho sus conocidos Cánones fueron los que dominaron toda la práctica médica medieval.¹⁶

Para Avicena la infertilidad podía tener un origen masculino o femenino, relacionado con una anomalía de los espermias producidos por el hombre o la

mujer. También se podía deber a una anomalía del tracto genital o problemas psicológicos (melancolía). Avicena se inspiró en los egipcios para formular varios de sus tratamientos y, en general, uno de los grandes méritos de la medicina árabe fue preservar para el futuro los textos médicos griegos que no habían desaparecido hasta entonces.¹⁶

Medioevo

Los médicos en la Edad Media utilizaron distintas recetas para diagnosticar el origen de la infertilidad. Una de éstas, inspirada en los egipcios y adoptada por el médico valenciano Arnau de Villanova (1240-1311), consistía en insertar un diente de ajo en la vagina; si el olor se transmitía a la boca de la mujer entonces era fértil.¹⁶

En el medioevo una vez que se había establecido el diagnóstico, la etiología de la infertilidad se debía buscar entre las siguientes tres causas:¹⁶

1. Obesidad «la grasa asfixia la semilla del hombre».
2. Por el excesivo calor o humedad puesto que «la gran humedad que está en la madre puede asfixiar el esperma que recibe; cuando está muy caliente la madre recibe la semilla y la quema con lo que no puede concebir».
3. Una desproporción de los órganos genitales podía ser una causa de infertilidad, debido a un orificio del útero demasiado estrecho, abierto o grande.

Renacimiento

Marca un período innegable de progreso científico; uno de los centros principales fue Italia, donde trabajaron brillantes anatomistas como Vesalio (1514-1564) (50 años), quien identificó los folículos y el cuerpo amarillo del ovario y publicó en 1543 su conocido *Humani Corporis Fabrica*, el cual incluye secciones anatómicas de los órganos genitales femeninos.¹⁶

Leonardo da Vinci (1452-1519) (67 años), fue el primero en dibujar la anatomía del útero y los ovarios. Estos científicos, gracias a la observación y a las disecciones, proporcionaron los nuevos cimientos a esta ciencia.¹⁶

Nueve años después, uno de sus discípulos llamado Bartolomeo Eustachio (1520-1574) (54 años), dibujó el útero y sus vasos y recomendaba a los maridos que tras el acto sexual metieran el dedo en la vagina para favorecer la concepción. Éste fue el antecedente de la idea de inseminación artificial.¹⁶

Ambroise Paré (1517-1590) (73 años), fue un famoso cirujano que sirvió a cuatro reyes de Francia, defendía la dilatación del cérvix para el tratamiento de la infertilidad y fue el primero en seccionar un septo vaginal en una mujer infértil.¹⁶

El anatomista y botánico italiano Gabrielle Fallopio (1523-1562) (46 años), también conocido por su nombre en latín *Fallopium*, de allí el nombre de trompas de Fallopio. Fue uno de los más importantes anatomistas y médicos italianos, del siglo XVI, profesor de la escuela de medicina de Padua, describió las trompas junto con el clítoris, la vagina y la placenta y fue quien introdujo el término ovario por sus estudios de huevos de pájaros. También diseñó un precursor del condón, que consistía en una vaina hecha de tripa de animal y lino, que se fijaba al pene con una cinta, destinado a prevenir las enfermedades de transmisión sexual como la sífilis y la gonorrea.¹⁶

En 1651, el conocido médico y anatomista inglés William Harvey (1578-1657) (79 años), postuló que las estructuras especializadas de un individuo se desarrollan paso a paso (crecimiento y diferenciación) y provienen de estructuras no especializadas a partir del oocito; esta teoría se conocería como «epigénesis».¹⁶

Siglos XVII Y XVIII

En 1672, a la edad de 31 años, el médico holandés Regnier de Graaf (1641-1673) (32 años), publicó su gran trabajo sobre los órganos reproductivos femeninos «*De Mulierum Organis Generationi Inservientibus Tractatus Novus*» (Nuevo tratado sobre los órganos reproductivos femeninos), que estableció el ovario como la fuente del óvulo, de allí que al folículo ovárico también se le conozca como folículo de Graaf.¹⁶

El científico holandés Antoine van Leeuwenhoek (1632-1723) (91 años), en 1677, junto a su asistente Hamm, fueron las primeras personas que visualizaron los espermatozoides en el microscopio y realizaron la siguiente descripción: «Estos

animéculos eran más pequeños que los corpúsculos que imparten el color rojo a la sangre; así que juzgo que un millón de ellos no igualaría el tamaño de un grano de arena». ¹⁶

Leeuwenhoek por su afición a la microscopía fue capaz de construir unos lentes tan precisos (existen todavía con 270 aumentos) que permitieron ver los espermatozoides. Su artículo sobre el tema fue publicado por la *Royal Society*, él pensaba que los espermatozoides contenían embriones prácticamente formados. ¹⁶

El anatomista alemán Martin Naboth (1697-1763) (66 años) publicó en 1707 su tratado sobre infertilidad *De Sterilitate*, en el cual mantiene que la esclerosis ovárica y los bloqueos tubáricos podrían ser causa de infertilidad. ¹⁶

En 1752, el padre de la obstetricia inglesa, William Smellie (1697-1763) (84 años), era un famoso doctor dedicado a la obstetricia y ginecología. Publicó este libro con ilustraciones de Charles Grignon para una mayor comprensión del uso de los aparatos médicos necesarios en los partos. Fue el primero describir el proceso de fecundación, aunque las bases no fueran siempre correctas. ¹⁶

En 1769, en un trabajo titulado *The Seats and Causes of Diseases*, el anatomista italiano Giovanni Battista Morgani (1682-1771) (89 años) sumó otras posibles etiologías a la infertilidad y esterilidad tales como ausencia o agenesia folicular, anomalías de la vagina o de los órganos genitales externos, aplasia uterina y derivaciones del útero. ¹⁶

Lázaro Spallanzani (1729-1799) (70 años). La primera inseminación con éxito en mamíferos fue llevada a cabo en una perra en 1784: el animal tuvo tres cachorros sanos 62 días después. ¹⁶

Hacia 1785, el cirujano escocés John Hunter (1728-1793) (65 años), realizó los primeros intentos de inseminación artificial humana, cuyo resultado fue el nacimiento de un niño sano ese mismo año. El paciente era un comerciante adinerado de tejidos que presentaba hipospadia, al cual Hunter le propuso recoger su semen en una jeringa caliente e inyectarlo en la vagina de su mujer. ¹⁶

La idea de conservar el semen masculino se remonta a 1866 cuando Paolo Mantegazza creó en Pavía un banco de esperma veterinario. Se tiene constancia de que Ivanoff, 1922 hizo la inseminación artificial de un caballo con éxito en 1922. ¹⁶

Hacia el año 1950, la inseminación artificial se convirtió en una industria establecida: en 1949 aparecieron métodos de congelación y descongelación del esperma y en 1950 surge la idea de añadir antibióticos al semen para prevenir enfermedades venéreas. Posteriormente, en los años 70 y 80 se desarrollaron métodos eficaces de recolección de semen.¹⁶

Siglo XIX

Uno de los padres de la ginecología americana, James Marion Sims (1813-1883) (70 años), publicó en 1866 su tratado *Clinical Notes on Uterine Surgery with Special Reference to the Management of the Sterile Condition*. En este trabajo, Sims explica que la infertilidad y la dismenorrea tienen un origen común, la estenosis cervical.¹⁶

En 1868, Sims publicó *The Microscope as an Aid in the Diagnosis and Treatment of Sterility*, en el que defiende el papel fundamental que desempeña el examen microscópico de la calidad espermática para entender la infertilidad.²

En el año 1884, en Filadelfia (EE.UU.), se produjo el primer caso confirmado de inseminación artificial con donante (IAD), llevada a cabo por William Pancoast en el *Jefferson Medical College*.¹⁶

Un adinerado comerciante le expuso al notable doctor su imposibilidad para procrear y éste vio una oportunidad única para probar un nuevo procedimiento. Tiempo después, la esposa del paciente fue anestesiada y ante una audiencia de estudiantes de medicina, la señora fue inseminada usando el semen del miembro más guapo de la clase. Nueve meses más tarde nació un niño.¹⁶

En 1891, Walter Heape (1855-1929) (74 años), es el primer científico en recuperar un embrión preimplantatorio mediante el lavado del oviducto de una coneja, que luego fue transferido a una receptora en la cual continuó su desarrollo normal. Su trabajo alentó a la comunidad científica a desarrollar el cultivo de embriones en el laboratorio. El primer intento exitoso de fertilización *in vitro* (FIV) en animales fue realizado por Onanoff en 1893.¹⁶

Siglo XX

Durante las dos primeras décadas del siglo XX se empezó a desarrollar la endocrinología reproductiva y se utilizaron gonadotropinas para realizar estimulaciones e inducciones ováricas. En 1929 se efectúan por primera vez recuentos espermáticos. A partir de esta época se produce una prolífica e imparable sucesión de avances en medicina reproductiva.¹⁶

Fertilización *in-vitro*. Patrick Steptoe (1913-1988) (75 años) y Robert Edwards (1925-2013), en 1976, señalan el primer embarazo en humanos que resultó en ectópico y luego, el 26 de julio de 1978, nace Louise Brown, primera niña concebida mediante FIV (fertilización *in vitro*).¹⁶

Oocitos donados. En 1983, se logran los primeros embarazos de oocitos donados Seed y Seed en el año 1980. En esta primera serie de casos, el semen del varón se introdujo en el cuello uterino de la donante de oocitos; una vez producida la fecundación *in vivo*, los cigotos fueron retirados mediante lavado y transferidos a la mujer receptora.¹⁶

En 1983, tuvo lugar el primer nacimiento de un bebé cuya madre, con fallo ovárico, obtuvo ovocitos donados. A partir de ese momento se considera la donación de ovocitos como un método de reproducción asistida viable.¹⁶

GIFT (transferencia intratubaria de gametos): En 1984, el equipo de Ricardo Asch de la Universidad de Texas popularizó una nueva técnica terapéutica relacionada con los gametos, en la cual se procede a la transferencia de uno o más oocitos mezclados con espermatozoides lavados y capacitados directamente en la trompa de Falopio, mediante laparoscopia conocida con el término de GIFT.²

En 1987, se publica la primera experiencia de FIV con óvulos obtenidos por vía vaginal mediante aspiración guiada por ultrasonidos.¹⁶

Congelación de embriones: La solución para el excedente de embriones aspirados surgió cuando, en 1983, Alan Trounson publica el trabajo sobre el primer embarazo humano producto de la congelación de un embrión de 8 células logrado.¹⁶

Debido a una complicación obstétrica, el embarazo llegó sólo a 24 semanas. Esta técnica se perfeccionó y popularizó.¹⁶

ISCI (Inyección intracitoplasmática de espermatozoides): En 1992 se pensaba que al tocar el citoplasma del oocito se podía lesionar de manera que no se diera la fertilización. Sin embargo, debido a un accidente de laboratorio se introdujo un espermatozoide en el citoplasma del óvulo y se vio que éste mantenía su capacidad reproductiva.¹⁶

Ovodonación: Los primeros estudios donde se señalan embarazos producto de la ovodonación fueron publicados en 1983 por Buster y colaboradores. Este investigador realizó una inseminación artificial con semen del esposo de la paciente a una donante, después de la fertilización *in vivo*, le practicaron un lavado uterino transcervical para obtener el embrión, que fue transferido al útero de la esposa. Tiene la ventaja de disponer de múltiples ovocitos en mujeres donadoras que han sido sometidas a una hiperestimulación ovárica controlada.¹⁶

Madre en alquiler: La británica Kim Cotton ha pasado a la historia como la primera «madre de alquiler». El acuerdo con los padres del bebé se efectuó gracias a las gestiones realizadas por la agencia *Surrogate Parenting Association*, que cobró la suma de 14.000 libras. Después del nacimiento, en 1987, la Corte Superior Civil de Londres decidió que la niña debía ser entregada a la pareja contratante mediante el correspondiente trámite de adopción.¹⁶

Otras: A partir de 1990 se logró el primer embarazo en humanos tras biopsia embrionaria preimplantación para determinar el sexo de embriones con riesgo de padecer enfermedades ligadas al sexo.¹⁶

La tecnología utilizada en las TRA es la misma que se emplea en la transferencia citoplasmática en humanos, la transferencia nuclear (clonación) en animales, o para conseguir embriones en fase de blastocisto y obtener de su masa celular interna células madre embrionarias (CME), y establecer líneas celulares. Uniendo las dos últimas tecnologías se podría llegar a la clonación terapéutica, en la cual embriones clonados serán la fuente de las CME para la regeneración de distintos tipos celulares y/o tisulares del mismo individuo.¹⁶

IV.1.2. Definición

La infertilidad es la incapacidad de concebir (independientemente de la causa) después de un año de relaciones sexuales sin protección.¹⁴

La Encuesta Nacional de Crecimiento Familiar (NSFG) entrevistó a 12,279 mujeres de 15 a 44 años para estimar la prevalencia de la infertilidad en los Estados Unidos.¹⁷

Una mujer se considera infértil si ella reporta que ella y su marido o pareja eran continuamente casados o en unión libre durante los 12 meses anteriores o más, si eran sexualmente activos cada mes, si no habían utilizado métodos anticonceptivos, y no había quedado embarazada.¹⁷

IV.1.3. Etiología

El grupo de trabajo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre Diagnóstico y Tratamiento de la Infertilidad realizó un estudio de 8500 parejas infértiles y utilizó criterios de diagnóstico estándar para determinar las condiciones médicas que contribuyen a la infertilidad. En los países desarrollados, la infertilidad del factor femenino se reportó en el 37 por ciento de las parejas infértiles, la infertilidad del factor masculino en el 8 por ciento, y la infertilidad de factor masculino y femenino en el 35 por ciento. El cinco por ciento de las parejas tenían infertilidad inexplicable y el 15 por ciento quedaron embarazadas durante el estudio. Este estudio ilustra que la infertilidad no debe asumirse como resultado principalmente de trastornos en la pareja femenina.¹⁷

Algunas causas de infertilidad son fácilmente identificables, como la azoospermia (no espermatozoides en el eyaculado), la amenorrea de larga duración o la obstrucción tubárica bilateral. Sin embargo, la situación es menos clara en la mayoría de las parejas: el esperma puede reducirse en número, pero no están ausentes; Puede haber oligomenorrea con algunos ciclos ovulatorios; la mujer puede tener obstrucción tubaria parcial; O una historia menstrual puede sugerir la ovulación intermitente. A menudo es difícil de sopesar o dar prioridad a estos hallazgos al asesorar a parejas infértiles o planificar programas de tratamiento.¹⁷

Sumándose a la complejidad de la situación, existen pocos datos sobre la validez predictiva de estas pruebas a pesar de su uso generalizado. Por lo tanto, a falta de los factores de infertilidad absolutos mencionados (por ejemplo, azoospermia o obstrucción tubárica bilateral), un resultado anormal de la prueba no se puede decir que sea la causa de la infertilidad en una pareja en particular.¹⁷

La relación causal incierta entre una anomalía en la prueba de la infertilidad y la causa real de la infertilidad hace difícil estimar la frecuencia relativa de las causas de la infertilidad. Sin embargo, es instructivo estimar la frecuencia con la que se encuentran varios factores asociados con la infertilidad como una aproximación a su importancia relativa.¹⁷ Ésta se presenta según los siguientes:

1. Factor masculino- 40 por ciento
2. Factor femenino- 50 por ciento
3. Inexplicada- diez por ciento

La frecuencia de estos factores en la infertilidad es similar si la infertilidad es primaria o secundaria, y no ha cambiado significativamente en los últimos 25 años en los países desarrollados.¹⁷

IV.1.3.1. Infertilidad femenina

La infertilidad del factor femenino puede dividirse en varias categorías: cervical o uterina, ovárica, tubárica y otras. Aunque el estrés y la angustia (ansiedad o depresión) se han considerado factores para reducir las probabilidades de embarazo con TAR, el número de estudios ha sido limitado y se observa considerable heterogeneidad entre los estudios.¹⁴

IV.1.3.1.1 Infertilidad del factor cervical

La infertilidad del factor cervical puede ser causada por estenosis o anomalías de la interacción moco-esperma. El cuello uterino desempeña un papel fundamental en el transporte y la capacitación de los espermatozoides después del coito. Los factores cervicales representan el cinco a diez por ciento de la infertilidad. La producción y las características del moco cervical cambian según la concentración de estrógeno durante la fase folicular tardía.¹⁴

Al principio del ciclo menstrual, el moco cervical es escaso, viscoso y muy celular. El moco forma una estructura de red que no permite el paso del esperma. La secreción mucosa aumenta durante la fase folicular media y alcanza su máximo aproximadamente 24-48 horas antes de la ovulación.¹⁴

La concentración de agua y sal aumenta, cambiando las características físicas del moco. El moco se vuelve delgado, acuoso, alcalino, acelular y elástico (*spinnbarkeit*) debido al aumento de la concentración de cloruro de sodio.¹⁴

En este punto, el moco se organiza, formando múltiples microcanales para que los espermatozoides puedan viajar. Durante este viaje, los espermatozoides simultáneamente experimentan activación y capacitación. Además, el moco actúa como un filtro para espermatozoides anormales y desechos celulares presentes en el semen.¹⁴

La secreción de moco puede ser alterada por cambios hormonales y medicamentos, especialmente medicamentos como el citrato de clomifeno, que disminuyen la producción. El hipoestrogenismo puede causar moco cervical espesado, lo que perjudica el paso del esperma.¹⁴

La estenosis cervical puede causar infertilidad al bloquear el paso del esperma del cuello uterino a la cavidad intrauterina. La estenosis cervical puede ser congénita o adquirida en la etiología, resultante de procedimientos quirúrgicos, infecciones, hipoestrogenismo y radioterapia.¹⁴

IV.1.3.1.2. Infertilidad del factor uterino

El útero es el destino final del embrión y el lugar donde el feto se desarrolla hasta el parto. Por lo tanto, los factores uterinos pueden estar asociados con la infertilidad primaria o con el desperdicio del embarazo y el parto prematuro. Los factores uterinos pueden ser congénitos o adquiridos. Pueden afectar al endometrio o miometrio y son responsables del dos al cinco por ciento de los casos de infertilidad.¹⁴

1. Defectos congénitos

El desarrollo de los conductos müllerianos explica la configuración anatómica normal del útero, las trompas de Falopio, el cuello uterino y la vagina superior. El espectro completo de anomalías congénitas / müllerianas varía desde la ausencia total del útero y la vagina (síndrome de Rokitansky-Küster-Hauser) hasta defectos menores como el útero arqueado y los septos vaginales (transversales o longitudinales).¹⁴

Las malformaciones uterinas más frecuentes observadas durante los últimos 40 años fueron inducidas por fármacos. Desde finales de los años 1950 hasta principios de los 70, el dietilestilbestrol (DES) se utilizó para tratar a pacientes con antecedentes de abortos espontáneos recurrentes. Años más tarde, se descubrió que el DES era responsable de la inducción de malformaciones del cuello uterino, irregularidades de la cavidad endometrial (por ejemplo, útero en forma de T), mal funcionamiento de las trompas de Falopio, irregularidades menstruales y desarrollo de carcinoma de células claras de la vagina.¹⁴

El parto prematuro se ha asociado con incompetencia cervical, útero unicornio asociado con un cuerno ciego, y útero septado. El útero septado también puede ser responsable de problemas de implantación y abortos involuntarios del primer trimestre.¹⁴

2. Defectos adquiridos

La endometritis asociada con un parto traumático, dilatación y curetaje, dispositivo intrauterino, o cualquier instrumentación (por ejemplo, miomectomía, histeroscopia) de la cavidad endometrial puede crear adherencias intrauterinas o sinechias (síndrome de Asherman), con obliteración parcial o total de la cavidad endometrial.¹⁴

Los pólipos placentarios pueden desarrollarse a partir de restos placentarios.¹⁵

Los fibromas intrauterinos y submucosos son muy comunes, afectando a un 25-50 por ciento de las mujeres. Son más comunes en mujeres de ascendencia africana y pueden causar distorsión de la cavidad y comprometer el suministro de

sangre. También pueden estar implicados en el fracaso de implantación, abortos espontáneos tempranos, parto prematuro y desprendimiento de placenta.¹⁴

IV. 1.3.1.3. Infertilidad del factor ovárico

La disfunción ovulatoria se define como una alteración en la frecuencia y duración del ciclo menstrual. Un ciclo menstrual normal dura 25-35 días, con un promedio de 28 días. La falta de ovulación es el problema más común de infertilidad. La ausencia de ovulación puede asociarse con amenorrea primaria, amenorrea secundaria u oligomenorrea.¹⁴

La amenorrea primaria es la ausencia de un período menstrual espontáneo a los 16 años o después de tres años de pubarquia y telarquía. La amenorrea primaria en el contexto de pubertad anormal puede dividirse en dos categorías: hipogonadismo hipergonadotrópico e hipogonadismo hipogonadotrópico.¹⁴

Las enfermedades crónicas, altos niveles de estrés y hambre o malnutrición son otras posibles etiologías. Las entidades estructurales asociadas con la amenorrea primaria incluyen la ausencia congénita del útero, la vagina o el himen (criptomenorrea).¹⁴

La amenorrea secundaria es la ausencia de la menstruación por más de 6 meses en una mujer que ha menstruado previamente. El embarazo siempre debe ser descartado en primer lugar. En ausencia de embarazo, esta afección está relacionada con la disfunción del sistema endocrino y puede estar relacionada con trastornos tiroideos, suprarrenales y pituitarios, incluyendo tumores. Una causa común de amenorrea secundaria es la insuficiencia ovárica prematura, que es la pérdida de la función ovárica a los 40 años.¹⁴

La oligomenorrea es una disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-ovario y es el trastorno ovulatorio más común asociado con la infertilidad. Los pacientes con este trastorno presentan una historia de ciclos menstruales irregulares que fluctúan de 35 días a dos a cinco meses, a veces asociados con un historial de sangrado uterino disfuncional o períodos prolongados de sangrado de ruptura. Los pacientes pueden tener síntomas de hiperandrogenismo, acné, hirsutismo y calvicie. La obesidad se asocia frecuentemente y agrava el pronóstico. Aunque estos pacientes no son

estériles, su fertilidad disminuye, y el resultado obstétrico es pobre debido a un mayor riesgo de pérdida del embarazo. Muchas de estas mujeres tienen síndrome de ovario poliquístico.¹⁴

IV.1.3.1.4. Edad avanzada

La prevalencia de la infertilidad aumenta dramáticamente a medida que aumenta la edad. Además, la fecundidad disminuye con la duración del matrimonio debido a una relación sexual menos frecuente y / o al uso de anticonceptivos. Los estudios informan que entre los mormones, la fertilidad parece ser estable hasta los 36 años de edad, disminuye ligeramente hasta los 40 años de edad, y es seguida por una fuerte disminución después de los 42 años. Además, en la población *hutterita* norteamericana, donde la anticoncepción es condenada, las tasas de infertilidad son 11 por ciento después de los 34 años, 33 por ciento después a los 40 años y 87 por ciento a los 45 años.¹⁴

Se pueden extraer conclusiones similares de la experiencia de muchos programas de fertilización *in vitro* (FIV). Las anomalías cromosómicas y la mala calidad de los ovocitos son dos ejemplos de causas de mala calidad embrionaria, baja tasa de implantación, aumento del aborto espontáneo y tasas bajas de natalidad. El análisis de los programas de ovocitos de los donantes en los que se utilizan los ovocitos de los pacientes más jóvenes (de edades comprendidas entre los 21 y los 30 años) ha demostrado que la tasa de embarazo en los receptores más antiguos es comparable a la tasa de embarazo de los pacientes más jóvenes sometidos a ART.¹⁴

IV.1.3.1.5. Factores tubáricos

Las anomalías o daños a la trompa de Falopio interfieren con la fertilidad y es responsable de la implantación anormal (por ejemplo, embarazo ectópico). La obstrucción del extremo distal de las trompas de Falopio resulta en la acumulación del fluido tubárico normalmente secretado, creando una distensión del tubo con posterior daño de los cilios epiteliales (hidrosalpinx).¹⁴

Otros factores tubáricos asociados con la infertilidad son congénitos o adquiridos. La ausencia congénita de las trompas de Falopio puede deberse a una torsión espontánea *in utero* seguida de necrosis y reabsorción. La ligadura de trompas electiva y la salpingectomía son causas adquiridas. ¹⁴

IV.1.3.1.6. Factores peritoneales

El útero, los ovarios y las trompas de Falopio comparten el mismo espacio dentro de la cavidad peritoneal. Defectos anatómicos o disfunciones fisiológicas de la cavidad peritoneal, incluyendo infección, adherencias y masas anexiales, pueden causar infertilidad. La enfermedad inflamatoria pélvica, las adherencias peritoneales secundarias a la cirugía anterior de la pelvis, la endometriosis y la rotura de quistes ováricos comprometen la motilidad de las trompas de Falopio o producen bloqueo de las fimbrias con desarrollo de hidrosalpinx. Miomas grandes, masas pélvicas, o el bloqueo de la *cul-de-sac* interfiere con la acumulación de líquido peritoneal e interfiere con el mecanismo normal de recogida de ovocitos. Adherencias periováricas interfieren con la liberación del ovocito normal en la ovulación, convirtiéndose en un factor mecánico para la infertilidad peri-ovario. ¹⁴

IV.1.3.1.7. Enfermedad inflamatoria pélvica

La tasa de daño a las trompas de Falopio aumenta con episodios posteriores de enfermedad inflamatoria pélvica (PID), de 34 por ciento para el primer episodio a 54 por ciento en mujeres con segundo y tercer episodios. ¹⁴

PID puede ser diagnosticada clínicamente y confirmada por los resultados de cultivo cervical y análisis de anticuerpos serológicos para gonorrea y clamidia. ¹⁴

En muchos casos, un paciente nunca recuerda haber tenido un episodio de PID agudo; sin embargo, años más tarde, el hallazgo incidental de obstrucción tubaria después de histerosalpingograma (HSG) o laparoscopia puede ser la única indicación de enfermedad previa. ¹⁴

IV.1.3.1.8. Endometriosis

La incidencia de la endometriosis en la infertilidad primaria y secundaria varía según la población estudiada. Mahmood informó una tasa de incidencia de 26 por ciento y 13 por ciento, respectivamente. ¹⁴

La endometriosis severa con daño a las trompas de Falopio y a los ovarios debido a adherencias o a la presencia de endometriomas es una causa obvia de infertilidad. La hipótesis de que la endometriosis leve y mínima causa infertilidad es controvertida. Varios estudios no lograron demostrar una mayor tasa de embarazo después del tratamiento o de la terapia expectante. ¹⁴

La hipótesis de la endometriosis leve y moderada es la reducción de la fertilidad mediante los siguientes mecanismos: ¹⁴

1. Aumento de los macrófagos peritoneales que aumentan la fagocitosis de los espermatozoides y disminuyen la unión espermática a la zona pelúcida.
2. Proliferación de linfocitos peritoneales.
3. Aumento de los niveles de citoquinina.
4. Aumento de la producción de inmunoglobulina.
5. Suero tóxico para embriones.
6. Actividad de *natural killers* defectuosa.

La endometriosis se ha asociado con trastornos ovulatorios tales como la deficiencia de la fase luteínica (LPD), la oligo-ovulación y el folículo no roto luteinizado (LUF). Aunque el dolor pélvico parece ser un síntoma común de endometriosis, en algunos pacientes, la endometriosis es un hallazgo incidental descubierto durante la laparoscopia diagnóstica para la evaluación de la infertilidad. ¹⁴

IV.1.3.2. Infertilidad masculina

La infertilidad del factor masculino se puede dividir en etiologías pretesticulares, testiculares y posttesticulares. ¹⁴

IV.1.3.2.1. Factores pretesticulares

Las causas pretesticulares de infertilidad incluyen enfermedades congénitas o adquiridas del hipotálamo, la pituitaria o los órganos periféricos que alteran el eje hipotálamo-hipofisario. Tales trastornos incluyen hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático, prolactinomas, deficiencias de gonadotropina y síndrome de Cushing. ¹⁴

IV.1.3.2.2. Factores testiculares

Los factores testiculares pueden ser de naturaleza genética o no genética. El síndrome de Klinefelter es la causa cromosómica más común de la infertilidad masculina y resulta en la falla testicular primaria. Las etiologías no genéticas incluyen fármacos, radiación, infecciones, trauma y varicoceles. ¹⁴

El envejecimiento también afecta la fertilidad masculina. A medida que el hombre envejece, los niveles de testosterona disminuyen, los niveles de gonadotropina aumentan, la concentración de esperma y el volumen de semen cambian, y la libido disminuye. Además, la incidencia de defectos de nacimiento aumenta. Mientras que la edad afecta la fertilidad femenina dramáticamente, a los varones no los afecta tanto; existen informes anecdóticos de hombres que engendran niños hasta los 80 años. ¹⁴

IV.1.3.2.3. Factores posttesticulares

Los factores posttesticulares son aquellos que no permiten el transporte normal de espermatozoides a través del sistema ductal. Tales factores pueden ser congénitos o adquiridos. Los hombres que estuvieron expuestos al DES *in utero* pueden tener obstrucción ductal. La ausencia congénita bilateral de los conductos deferentes se observa en los hombres con fibrosis quística. Además, las infecciones, procedimientos quirúrgicos y traumatismos pueden causar bloqueo ductal. ¹⁴

IV.1.3.3. Factores que afectan a ambos sexos

IV.1.3.3.1. Factores ambientales y ocupacionales

La preocupación por el impacto de los factores ambientales sobre la fertilidad está aumentando. Los informes de análisis de semen publicados desde 1985 confirman un descenso del 20 por ciento de la concentración de espermatozoides en comparación con los informes publicados en los años 60.¹⁴

La radiación excesiva daña las células germinales. La exposición al plomo, otros metales pesados y pesticidas también se ha asociado con la infertilidad masculina. Muchos factores, como la exposición excesiva al calor, la radiación de microondas, la ecografía y otros riesgos para la salud son controvertidos como factores inducidos por la infertilidad.¹⁴

IV.1.3.3.2. Efectos tóxicos relacionados con el tabaco, la marihuana y otras drogas

El fumar se ha asociado con la infertilidad en varones y hembras.¹⁴

En animales experimentales, la nicotina y los hidrocarburos aromáticos policíclicos bloquean la espermatogénesis y disminuyen el tamaño testicular. En las mujeres, el tabaco altera el moco cervical y el epitelio ciliar y afecta el transporte de los gametos.¹⁴

La marihuana y su metabolito, delta-9-tetrahidrocannabinol, inhiben la secreción de LH y FSH, induciendo así trastornos ovulatorios y disfunción de la fase lútea en mujeres. El consumo de marihuana afecta a los hombres al disminuir el recuento de espermatozoides y la calidad del esperma. La heroína, la cocaína y el uso de crack en la cocaína inducen efectos similares, pero ponen al usuario en mayor riesgo de padecer una enfermedad inflamatoria pélvica y una infección por el VIH.¹⁴

El alcoholismo crónico puede inducir disfunción ovulatoria, por lo tanto afectando la fertilidad. El uso de alcohol por los hombres interfiere con la síntesis de testosterona y tiene un impacto en la concentración de esperma. El alcoholismo puede inhibir la respuesta sexual y causar impotencia.¹⁴

IV.1.3.3.3. Ejercicio

El ejercicio debe ser alentado como parte de la actividad normal. Sin embargo, el ejercicio compulsivo es deletéreo, especialmente para corredores de larga distancia. *Jogging* estimula la secreción de endorfinas; la secreción excesiva de endorfinas interfiere con la producción normal de FSH y LH, a su vez induciendo trastornos ovulatorios y disfunción de la fase luteal, lo que explica la falta de implantación embrionaria y abortos espontáneos en el primer trimestre.¹⁴

IV.1.3.3.4. Pérdida o ganancia extrema de peso

Dieta inadecuada asociada con pérdida o ganancia extrema de peso. La obesidad es un problema de salud importante en los Estados Unidos. El peso tiene un impacto en la fertilidad en cualquiera de los extremos. Aunque la pérdida de peso asociada con la anorexia nerviosa o la bulimia induce amenorrea hipotalámica, la obesidad puede estar asociada con anovulación y oligomenorrea. En los hombres, la obesidad se ha asociado con la disminución de la calidad espermática.¹⁴

IV.1.3.4. Infertilidad inexplicable

Es relativamente sencillo identificar la causa de la infertilidad en mujeres con trastornos ovulatorios o enfermedad tubárica, y en hombres con anomalías del semen. Estas categorías explican la fuente de infertilidad en aproximadamente el 75 por ciento de las parejas. La infertilidad en el restante 25 por ciento de las parejas se debe a endometriosis (ocho por ciento) o factores diversos (por ejemplo, factor cervical, factor inmunológico, sinequias uterinas) (dos por ciento) o inexplicable (15 por ciento).¹⁸

La infertilidad inexplicada se refiere a la ausencia de una causa definible para el fracaso de una pareja de lograr el embarazo después de 12 meses de intentar la concepción a pesar de una evaluación exhaustiva, o después de seis meses en las mujeres de 35 años y más.¹⁸

Se han propuesto varias posibilidades para explicar por qué algunas parejas no conciben en ausencia de una causa identificable. Sutiles cambios en el desarrollo folicular, la ovulación, y la fase lútea se han informado en algunas de estas mujeres.

En otras parejas, el análisis de semen de la pareja masculina muestra la concentración de espermatozoides y la motilidad en el extremo inferior del rango normal. El fracaso de la implantación, factores cervicales sutiles, o problemas con el espermatozoides y el transporte del huevo o la interacción son otras posibilidades. Muchos casos de infertilidad inexplicada son probablemente causados por la presencia de múltiples factores (por ejemplo, una pareja de más de 35 años de edad con disminución de la reserva ovárica y pareja masculina con parámetros de semen normales bajos), cada uno de los cuales por sí mismos no reduce significativamente la fertilidad, pero puede reducir la tasa de embarazo cuando se combinan.¹⁸

Se cree que la receptividad endometrial defectuosa previene el apego normal, la invasión y la implantación del blastocisto, y puede explicar algunos casos de infertilidad inexplicada y pérdida recurrente del embarazo. No se han validado biomarcadores para el diagnóstico clínico de estos pacientes.¹⁸

La enfermedad celíaca no diagnosticada / no tratada puede ser más frecuente en mujeres con infertilidad inexplicable.¹⁸

IV.1.3.5. Factores de riesgo

La investigación ayuda a desentrañar las complejas causas de la infertilidad y sus tratamientos.¹⁹

Las causas de la infertilidad abarcan: factores ambientales, como la exposición a sustancias químicas o fumar; a factores físicos, tales como trompas de Falopio bloqueadas o la obesidad; a las condiciones que impiden la producción de espermatozoides o de óvulos maduros, tales como alta o baja testosterona.¹⁹

Estudios recientes han examinado las relaciones entre ciertos factores ambientales, actividades de estilo de vida, y la reducción de la fertilidad.¹⁹

IV.1.3.5.1. La obesidad en la adolescencia temprana altera la producción de la hormona sexo-específica

La investigación muestra que la obesidad se asocia con un aumento de la producción de andrógenos en las mujeres adultas y durante la pubertad tardía femenina o la adolescencia. Tanto los hombres como las mujeres tienen incluido el

aumento de los andrógenos, pero en las mujeres pueden interrumpir ciclos reproductivos y conducir a la infertilidad.¹⁹

IV.1.3.5.2. El estrés reduce la capacidad de concebir en mujeres

Aunque algunos estudios han encontrado una asociación entre el estrés y la probabilidad de concepción, no queda claro si el estrés causa problemas de fertilidad o problemas de fertilidad causan estrés. Recientemente, la División del NICHD de Epidemiología, Estadística y Prevención de Investigación (DESPRO) colaboraron con colegas de la Universidad de Oxford en el Reino Unido para examinar esta cuestión mediante el estudio de la alfa-amilasa, una enzima en la saliva que se ha relacionado con una mayor o alto los niveles de estrés. En este estudio de cohorte prospectivo, los investigadores midieron los niveles de alfa-amilasa en la saliva de las mujeres que estaban tratando de quedar embarazada. En el estudio, la probabilidad de embarazo fue menor para las mujeres con los niveles más altos de alfa-amilasa que para aquellos con concentraciones más bajas, lo que sugiere que el estrés reduce la probabilidad de concepción.¹⁹

IV.1.3.5.3. Alta ingesta de fibra dietética reduce la fertilidad en la mujer

El aumento de la ingesta de fibra ha sido un foco reciente en los esfuerzos hacia la salud de las mujeres debido a que resultados de la investigación mostraron que las dietas altas en fibra se relacionaron a bajas tasas de cáncer de mama. El efecto puede ser el resultado de la reducción de los niveles de fibra de la hormona estrógeno, que es un factor importante no sólo en el cáncer de mama, pero también en la reproducción. Los investigadores en DESPR evaluaron los datos del Estudio BioCycle, un estudio de cohorte prospectivo realizado desde 2004 hasta 2006, que incluyó a 250 mujeres. Los participantes tenían entre 18 y 44 años de edad, y que contribuyeron con datos diarios durante dos ciclos menstruales.¹⁹

Los investigadores encontraron que la ingesta de fibra dietética disminuye los niveles de hormonas reproductivas y se asoció con el fracaso de la ovulación. La ausencia de la ovulación es una causa principal de la infertilidad femenina. Este

estudio sugiere que la dieta podría ser un factor que contribuye a la infertilidad en algunas mujeres.¹⁹

IV.1.3.5.4. Fumar cigarrillos afecta las hormonas reproductivas de la mujer

La investigación ha implicado el consumo de cigarrillos en menor fertilidad en las mujeres, específicamente en retraso en la concepción, pero la razón por la que esto ocurre es desconocida. En otro análisis de los datos del Estudio BioCycle, los investigadores examinaron el efecto del tabaquismo sobre la salud reproductiva de las mujeres. Los investigadores midieron las hormonas reproductivas de las mujeres, incluyendo el estradiol, la progesterona, la hormona folículo-estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH), en todo el ciclo menstrual. En el estudio, los investigadores encontraron que los fumadores tenían aumentos anormales de la FSH y LH. Los altos niveles de estas hormonas son comunes durante la menopausia y se asocian con una menor fertilidad. Esta investigación apunta a una posible explicación de los efectos adversos del tabaquismo sobre la fertilidad de la mujer y la salud reproductiva.¹⁹

IV.1.3.5.5. Un balance crítico en la población de células madre de espermatogonias se requiere para la fertilidad masculina

Un requisito esencial para el mantenimiento de la fertilidad masculina es el mantenimiento de un número suficiente de células madre de espermatogonias (SSC). Para alcanzar este número, cuando se dividen las ESC, algunas células resultantes deben permanecer células madre (un proceso llamado auto-renovación), mientras que otros se convierten en espermatozoides a través de un proceso llamado diferenciación. El equilibrio entre la auto-renovación y diferenciación es fundamental y un desequilibrio dará lugar a la infertilidad masculina. Varios investigadores, apoyados por RS, están examinando los procesos regulatorios que rigen SSC auto-renovación y diferenciación. Uno de estos procesos incluye el papel de micro-ARN (MiRs), que son moléculas pequeñas que inhiben el proceso de mantener la «*stemness*» de las ESC. En un estudio reciente,

los investigadores encontraron que el miR-21 es importante para mantener la población SSC.¹⁹

Los investigadores apoyados por el RS también están examinando los mecanismos que regulan la producción de células madre de línea germinal (GSC). GSC son la fuente de las células necesarias para el proceso de formación de espermatozoides, por lo que entender su regulación puede ayudar a identificar los procesos que afectan a la fertilidad. En el estudio, los investigadores identificaron varios mecanismos de salida GSC, incluyendo un nuevo mecanismo de generación GSC. Sus resultados indicaron que la salida de las GSC no depende de una sola vía. Además, los investigadores encontraron que, bajo ciertas condiciones las GSCs diferenciadas se pueden transformar de nuevo en células madre.¹⁹

IV.1.3.5.6. Existe un estudio en curso: Efectos del medio ambiente sobre la fertilidad de los hombres y de las mujeres

Pocos estudios exhaustivos han examinado los efectos de los factores ambientales y de estilo de vida sobre la fertilidad. En un estudio, la investigación longitudinal de la fertilidad y el Estudio del Medio Ambiente (LIFE), llevado a cabo por DESPR se está haciendo precisamente eso: el examen de los efectos a largo plazo de los factores ambientales y del estilo de vida sobre la fertilidad en las parejas. Las exposiciones de interés incluyen sustancias químicas persistentes, tales como los bifenilos policlorados, y los factores de estilo de vida, como el estrés, el tabaquismo, el consumo de cafeína, y el uso de alcohol. Los investigadores recogieron datos de 501 parejas en dos estados de Estados Unidos con más de 12 ciclos menstruales, mientras trataban de quedar embarazada. Las mujeres que concibieron fueron seguidas hasta el alumbramiento. Los investigadores están examinando una serie de mediciones de reproducción incluyendo la fertilidad, la pérdida del embarazo, infertilidad y embarazo infantil y el tamaño al nacer.¹⁹

En una publicación reciente del estudio LIFE, los investigadores examinaron los niveles de cadmio y plomo en la sangre y la incidencia de la infertilidad. El cadmio y el plomo son dos metales que se encuentran en la mayoría de los entornos de los individuos. El cadmio se encuentra en las baterías, plásticos, y el humo del cigarrillo,

mientras que el plomo está presente en una variedad de productos, tales como pintura en casas antiguas. Ambos también se encuentran en cantidades variables en las fuentes de alimentos humanos, incluyendo las plantas y los animales. La exposición a estos metales se sabe que tienen efectos adversos sobre la salud humana, pero sus efectos sobre la fertilidad humana no se han estudiado ampliamente. Utilizando los datos del estudio LIFE, los investigadores examinaron los niveles en sangre de cadmio y plomo en parejas también examinaron el número de ciclos menstruales necesarios para que un pareja pudiera lograr el embarazo y encontraron que los niveles sanguíneos más altos de cadmio en las mujeres y mayores niveles en sangre de plomo en los hombres retrasan el embarazo.¹⁹

IV.1.3.5.7. Un estudio en curso: efectos de la aspirina sobre la gestación y reproducción (Eager)

Estudios previos han sugerido que algunos efectos de la aspirina pueden proporcionar una ventaja para las medidas reproductiva, incluida la concepción, la implantación del óvulo fecundado, la pérdida reproductiva temprana, muerte fetal tardía y bajo peso al nacer, entre otros. Si bien el mecanismo exacto no se conoce, la aspirina puede proporcionar algunas de sus ventajas, mejorando el flujo de sangre durante la concepción y la implantación del ovulo. El flujo de sangre mejorado puede reducir el riesgo de eventos adversos en el embarazo mediante la mejora de la salud de la placenta.¹⁹

IV.1.4. Clasificación

La infertilidad se clasifica en primaria y secundaria:

La infertilidad primaria según la Organización mundial de la Salud (OMS) es cuando una mujer es incapaz de tener un hijo, ya sea debido a la incapacidad para quedar embarazada o la incapacidad de llevar un embarazo a un nacimiento vivo. Así, las mujeres cuyo embarazo fallece espontáneamente, sin haber tenido nunca un nacimiento vivo.²⁰

Según la Asociación Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) se define como infertilidad primaria a una mujer que nunca ha quedado embarazada.²¹

Infertilidad secundaria, según la OMS, se define como cuando una mujer es incapaz de tener un hijo, ya sea debido a la incapacidad para quedar embarazada o la incapacidad de llevar un embarazo a un parto vivo después de un embarazo previo o una capacidad previa de llevar un embarazo a un parto vivo. Por lo tanto, son aquellos que espontáneamente abortan repetidamente o cuyo embarazo resulta en un niño muerto, o después de un embarazo previo o una habilidad previa para hacerlo, entonces no son capaces de llevar un embarazo a un parto vivo.²⁰

Según la ASMR se define como la infertilidad en una mujer que ya ha tenido uno o más hijos vivos.²

IV.1.5. Epidemiología de la infertilidad

La infertilidad afecta aproximadamente al 10-15 por ciento de las parejas en edad reproductiva. Su prevalencia global se ha mantenido estable durante los últimos 50 años; Sin embargo, se ha producido un cambio en la etiología y la edad del paciente. A medida que aumenta la edad de la mujer, la incidencia de la infertilidad también aumenta.¹⁷

En las sociedades donde se da prioridad a la planificación familiar y el desarrollo de la carrera profesional, algunas mujeres posponen la maternidad hasta los 30 años y más allá. Como resultado, estas mujeres pueden tener más dificultades para concebir y tienen un mayor riesgo de aborto involuntario.¹⁷

Dado que las tasas de fecundación son mayores en las mujeres más jóvenes y más baja en las mujeres mayores, se aconseja a una mujer de 40 años de edad que esperar un año antes de buscar los servicios de fertilidad, es inapropiado. En las mujeres mayores de 35 años, una evaluación completa después de cuatro a seis meses de intentar concebir es prudente porque su respuesta al tratamiento puede ser subóptima debido a la disminución de la reserva ovárica.¹⁷

De 1982 a 2006 a 2010, el porcentaje de mujeres que satisfacen los criterios para la infertilidad se redujo de ocho punto cinco a seis por ciento. Esta cifra es menor que la incidencia de la infertilidad estimada a partir de estudios prospectivos en los Estados Unidos, que oscila entre el 12 al 18 por ciento. También es inferior a la tasa en mujeres nulíparas casadas, que representa infertilidad primaria. La frecuencia de

infertilidad primaria en las mujeres casadas por grupos de edad fue: mujeres de 15 a 34 años (7.3 a 9.1 por ciento), de 35 a 39 años (25 por ciento), de 40 a 44 años (30 por ciento).¹⁷

Las razones de estas tendencias discordantes no se pueden explicar plenamente. Sin embargo, es evidente que muchas mujeres buscan consejo médico y la intervención para ayudarles a quedar embarazadas. En un informe NSFG 2002, un 2 por ciento de las mujeres en edad reproductiva tenían una o más visitas con un proveedor de atención médica para esta indicación y el 10 por ciento había recibido servicios de infertilidad en algún momento de su vida. En el informe más reciente en 2013, el 64 por ciento de las mujeres casadas nulíparas con infertilidad la intención de tener un hijo, al igual que el 53 por ciento de las mujeres que han tenido hijos, casados, infértiles.¹⁷

A nivel mundial, la prevalencia de la infertilidad es más alta en Europa del Este, Norte de África / Oriente Medio, Oceanía y África subsahariana. A nivel mundial, en 2010, un uno coma nueve por ciento de las mujeres de 20 a 44 años que querían tener hijos no fueron capaces de tener su primer hijo nacido vivo y 10.5 por ciento de las mujeres con un nacimiento vivo anterior no fueron capaces de tener un nacimiento vivo adicional.¹⁷

IV.1.6. Diagnóstico de infertilidad

El mismo enfoque se utiliza tanto para la infertilidad primaria como secundaria. Las siguientes pruebas son útiles en la mayoría de las parejas con infertilidad: ¹⁷

1. Análisis de semen para evaluar factores masculinos.
2. Historial menstrual, evaluación de la oleada de LH en la orina antes de la ovulación, y / o nivel de progesterona en la fase luteal para evaluar la función ovulatoria.
3. Histerosalpingografía para evaluar la permeabilidad de las trompas y la cavidad uterina.
4. Día tres niveles séricos de FSH y estradiol.
5. Hormona estimulante de la tiroides.

En parejas selectas, las siguientes pruebas adicionales pueden ser garantizadas:¹⁷

1. Ecografía pélvica para evaluar miomas uterinos y quistes ováricos.
2. Laparoscopia para identificar endometriosis u otra patología pélvica.
3. Evaluación de la reserva ovárica en mujeres > 35 años de edad o con factores de riesgo para disminución de la reserva ovárica; esto puede implicar una prueba de desafío de clomifeno, ultrasonido para el recuento folicular del folículo antral temprano o la medición de la hormona antimülleriana.

IV.1.6.1. Evaluación de la infertilidad masculina

Los trastornos en la mayoría de los hombres se caracterizan principalmente por las descripciones de las anomalías observadas, como la disminución del número de espermatozoides, el movimiento, o el hueco de penetración y capacidades de fusión. Incluso las biopsias testiculares han proporcionado poco conocimiento; simplemente indicaron el grado de maduración deteriorada de células germinales. El uso de técnicas de biología molecular ha permitido la definición de deleciones de genes y mutaciones en la infertilidad masculina.²¹

Los componentes de la evaluación del hombre incluyen: ²¹

Historia

La evaluación de un hombre estéril debe comenzar con una historia detallada que se centra en las posibles causas de la infertilidad. También se debe obtener un historial detallado de la pareja femenina, incluyendo historia de fertilidad previa (o infertilidad), y cualquier evaluación o tratamiento previo. En el varón, el clínico debe preguntar sobre: ²¹

1. Historia del desarrollo, incluyendo el descenso testicular, desarrollo puberal, pérdida de vello corporal o disminución de la frecuencia de afeitado.
2. Enfermedades médicas crónicas.

3. Infecciones, como la orquitis de parotiditis, síntomas sinopulmonares, infecciones de transmisión sexual e infecciones del tracto genitourinario incluyendo prostatitis.
4. Procedimientos quirúrgicos en las áreas inguinal y escrotal como vasectomía, orquiectomía e herniorrafia.
5. Drogas y exposiciones ambientales, incluyendo alcohol, radioterapia, esteroides anabólicos, quimioterapia citotóxica, fármacos que causan hiperprolactinemia y exposición a productos químicos tóxicos (por ejemplo, plaguicidas, disruptores hormonales).
6. La historia sexual, incluyendo la libido, la frecuencia de las relaciones sexuales y las evaluaciones previas de la fecundidad del hombre y su pareja.
7. Rendimiento escolar, para determinar si tiene antecedentes de discapacidades de aprendizaje sugestivas del síndrome de Klinefelter.

Examen físico

Debe incluir un examen médico general con un enfoque en la búsqueda de evidencia de deficiencia de andrógenos, que puede acompañar a la disminución de la fertilidad. Las manifestaciones clínicas de la deficiencia de andrógenos dependen de la edad de inicio. La deficiencia de andrógenos durante la gestación temprana se presenta como genitales ambiguos; en la última gestación como micropenis; en la infancia como retraso en el desarrollo puberal; y en la edad adulta como la disminución de la función sexual, la infertilidad y, finalmente, la pérdida de las características sexuales secundarias.²¹

El examen del hombre debe incluir los siguientes componentes:

Aspecto general: Las proporciones eunucoïdales (proporción superior / inferior del cuerpo < un con un brazo de cinco cm de altura) sugieren la deficiencia de andrógenos antes de la pubertad. Por otra parte, el aumento de la grasa corporal y la disminución de la masa muscular sugieren la deficiencia de andrógenos.²²

Piel: Pérdida del vello púbico, axilar y facial, disminución de la grasa de la piel y arrugas faciales suaves sugieren una deficiencia de andrógenos de larga duración.²¹

Genitales externos: Varias anomalías que pueden afectar la fertilidad pueden ser reconocidas por el examen de los genitales externos:²¹

1. El desarrollo sexual incompleto puede ser reconocido examinando el falo y los testículos y encontrando una etapa de Tanner distinta a cinco.
2. Las enfermedades que afectan la maduración y el transporte de los espermatozoides pueden detectarse mediante el examen del escroto para la ausencia del conducto, el espesamiento epididimario, el varicocele y la hernia. La presencia de un varicocele debe confirmarse con el hombre de pie y realizar una maniobra de Valsalva.
3. La disminución del volumen de los túbulos seminíferos puede ser detectada midiendo el tamaño testicular por el orquidómetro de Prader o los calibradores. El orquidómetro de Prader consiste en una serie de elipsoides plásticos con un volumen de uno a 35 ml. En un hombre adulto, el volumen testicular por debajo de 15 ml y la longitud testicular inferior a tres coma seis cm se consideran pequeños.

Pechos: ginecomastia sugiere una disminución de la relación de andrógenos a los estrógenos.²¹

Análisis estándar del semen

El análisis del semen es la piedra angular de la evaluación de la pareja masculina de una pareja infértil. Además del análisis estándar, análisis especializados pueden realizarse en algunos laboratorios. El análisis estándar del semen consiste en lo siguiente:²¹

1. Medición del volumen y del pH del semen.
2. Microscopía para escombros y aglutinación.
3. Evaluación de la concentración, motilidad y morfología del espermatozoides.
4. Recuento de leucocitos espermáticos.
5. Búsqueda de células germinales inmaduras.

La muestra de semen debe ser recogida después de dos a siete días de abstinencia sexual, preferiblemente en el consultorio del médico por masturbación. Si esto no es posible, las muestras pueden ser recolectadas con condones sin aditivos químicos y entregadas al laboratorio dentro de una hora de recolección.²¹

Debido a la marcada variabilidad inherente de los análisis de semen, al menos dos muestras deben ser recogidas de una a dos semanas de diferencia.²¹

Volumen de semen: El volumen medio de semen en el estudio de la OMS fue de tres coma siete ml; El límite inferior de referencia fue de uno coma cinco ml. Un bajo volumen en presencia de azoospermia o de oligozoospermia severa sugiere una obstrucción del tracto genital (p. Ej., Ausencia congénita del conducto deferente y vesículas seminales o obstrucción del conducto eyaculador).²¹

Bajo volumen de semen con la concentración normal de esperma es más probable debido a problemas de recogida de semen (pérdida de una parte de la eyaculación) y la eyaculación retrógrada parcial. La deficiencia de andrógenos también se asocia con bajo volumen de semen y baja concentración de esperma. Se debe pedir al paciente que regrese para una muestra de semen repetida cuidadosamente recogida después de vaciar la vejiga; Post-eyaculación de la orina se pueden recoger para evaluar si hay eyaculación retrógrada.²¹

Concentración espermática: El límite inferior de referencia para la concentración de espermatozoides es 15 millones / mL (95 por ciento IC 12-16). Sin embargo, algunos hombres con recuentos espermáticos considerados bajos pueden ser fértiles, mientras que otros por encima del límite inferior normal pueden ser subfértiles y, para propósitos de fertilización *in vitro*, pueden ser 10 millones / ml o menos satisfactorio.²¹

Si sólo se observan unos cuantos espermatozoides por campo de alta potencia, la sensibilidad de la detección de espermatozoides puede aumentarse marcando los espermatozoides con una tinción de núcleos fluorescentes y luego contando los espermatozoides usando una cámara profunda. Si no se observan espermatozoides, el semen debe ser centrifugado y toda la pastilla debe ser manchada en una diapositiva y examinada para detectar la presencia de espermatozoides antes de que se dé el diagnóstico de azoospermia.²¹

Identificar incluso unos cuantos espermatozoides en el eyaculado es útil porque indica que el paciente puede tener espermatogénesis en unos pocos túbulos seminíferos incluso en testículos atróficos, y la microdissección de extracción testicular de espermatozoides (TESE) podría / debería ser intentada por urólogos experimentados y los espermatozoides testiculares usados para Inyección Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI).²¹

La presencia de células germinales inmaduras en el semen suele indicar trastornos de la espermatogénesis. Los leucocitos también pueden ser vistos microscópicamente y contados con el hemocitómetro. La aglutinación sugiere autoinmunidad, que debe ser confirmada por pruebas de anticuerpos de la superficie del esperma.²¹

Motilidad de los espermatozoides: La motilidad de los espermatozoides se evalúa microscópicamente y se clasifica como motilidad progresiva, motilidad no progresiva y espermatozoides inmovilizados. Al menos el 40 por ciento de los espermatozoides debe ser móvil y al menos el 32 por ciento debe tener motilidad progresiva. Si la motilidad de los espermatozoides es deficiente, la vitalidad del esperma debe evaluarse mediante tinciones supravitales o la prueba de hinchazón osmótica para determinar si la mayoría de los espermatozoides inmóviles están muertos.²¹

Morfología del espermatozoide: Los criterios para la morfología normal se basaron previamente en la forma de como se observó microscópicamente. Ahora también incluyen la longitud, ancho, relación de ancho, el área ocupada por el acrosoma, y el cuello y la cola defectos. Estos criterios se llaman criterios «estrictos». Sobre la base de estas correlaciones entre los criterios estrictos de morfología del esperma y la tasa de fecundación de FIV, el límite inferior de la morfología normal del esperma se estima en alrededor del cuatro por ciento de los espermatozoides.²¹

Leucocitos: Los glóbulos blancos, principalmente leucocitos polimorfonucleares, están frecuentemente presentes en el líquido seminal. La evaluación de los glóbulos blancos suele realizarse utilizando la tinción con peroxidasa. La presencia de un aumento de los glóbulos blancos en el eyaculado puede ser un marcador de infección / inflamación genital y puede estar asociada con mala calidad del semen

debido a la liberación de especies reactivas de oxígeno de los leucocitos. El punto de corte sugerido para el diagnóstico de una posible infección es de un millón de leucocitos / ml de eyaculación. Sin embargo, este corte no está basado en la evidencia.²¹

Hiperviscosidad: La hiperviscosidad puede interferir con el análisis del semen, en particular, la evaluación de la motilidad del espermatozoide. Las muestras hiperviscosas deben ser tratadas en el laboratorio para reducir la viscosidad. Aunque la causa de hiperviscosidad no está clara, se cree que es debido a la inflamación del tracto genitourinario.²¹

Predicción de la fertilidad: El análisis estándar del semen proporciona datos descriptivos, que no siempre distinguen a los hombres fértiles de los infértiles. En uno de los datos prospectivos de 430 parejas, entre los que tenían una concentración espermática $\geq 40 \times 10^6$ / mL, el 65 por ciento logró el embarazo, en comparación con el 51 por ciento de los que tenían menores concentraciones de espermatozoides.²¹

Prueba a domicilio: Una prueba en casa para evaluar la calidad del espermatozoide está disponible comercialmente (Fertell). El ensayo proporciona una estimación del espermatozoide móvil total utilizando una técnica de «nado en popa» seguida de reacción con un anticuerpo monoclonal contra un antígeno de superficie de espermatozoide. Los datos sobre la fiabilidad de esta prueba o su capacidad para predecir la fertilidad son muy limitados. Un segundo «palo de inmersión» prueba que requiere la dilución del semen (esperma Check) se ha utilizado para controlar la concentración de espermatozoides después de la vasectomía. Sin embargo, como estas pruebas no evalúan la motilidad y morfología del espermatozoide, no las recomendamos en la evaluación de la infertilidad masculina.²¹

Análisis especializado de semen

No se realizan rutinariamente pruebas de semen más especializadas, pero pueden utilizarse para ayudar a determinar la causa de la infertilidad masculina bajo ciertas circunstancias.²¹

Autoanticuerpos del esperma: Los autoanticuerpos del esperma están presentes en cerca de cuatro a ocho por ciento de hombres subfértiles. La presencia de aglutinación en el análisis inicial del semen sugiere autoinmunidad del esperma; esto debe ser confirmado por la reacción mixta antiglobulina o la prueba de *immunobead*, que detectan los anticuerpos de superficie del esperma. Los anticuerpos se consideran clínicamente importantes cuando más del 50 por ciento de los espermatozoides se recubren con ellos.²¹

Bioquímica del semen: Rara vez es útil en la práctica clínica. La prueba más comúnmente ordenada es la fructosa, que es un marcador de la función de la vesícula seminal. La fructosa baja o no detectable en el semen se asocia con ausencia congénita de los conductos deferentes y vesículas seminales o con obstrucción del conducto eyaculador; en comparación, la obstrucción del epidídimo se asocia con semen-fructosa normal. El diagnóstico de la obstrucción del conducto eyaculador puede ser confirmado por ultrasonografía transrectal, que demostrará vesículas seminales dilatadas.²¹

Cultivo de semen: El cultivo de semen se realiza frecuentemente en hombres cuyas muestras de semen contienen células inflamatorias, pero los resultados generalmente no son diagnósticos.²¹

Interacción moco-espermatozoides: La interacción moco-espermatozoide identifica si el problema se encuentra en el esperma o en el moco cervical y se evalúa *in vivo* por la prueba post-coital e *in vitro* por las pruebas con diapositivas o tubos capilares. El fracaso de los espermatozoides para penetrar una buena muestra de moco cervical puede sugerir que la pareja debe proceder con tecnologías de reproducción asistida (ART) con mayor rapidez. Por lo tanto, la prueba de penetración de moco cervicouterino-espermático puede usarse como una prueba de función espermática.²¹

Pruebas de la función espermática: La selección de parejas de parejas infértiles con las siguientes pruebas diagnósticas avanzadas de andrología es poco práctica y costosa, pero el uso selectivo puede justificarse cuando el análisis estándar de semen es normal o casi normal.²¹

1. Análisis de espermatozoides asistido por ordenador: La medición cuantitativa de las características del movimiento del espermatozoide (cinemática del espermatozoide) es útil en la identificación de hombres con infertilidad inexplicada, la predicción de la capacidad de fertilización *in vivo* e *in vitro* y en estudios de toxicología. Los sistemas CASA disponibles en el mercado miden la cinemática del espermatozoide, como la velocidad del espermatozoide (curvilínea, línea recta, trayectoria promedio), amplitud de desplazamiento lateral y otras funciones derivadas. Sin embargo, la precisión de esta técnica depende en gran medida de los operadores. Cuando se optimizan las condiciones, esta técnica puede usarse para evaluar la concentración, motilidad y morfología del espermatozoide.
2. Reacción acrosómica: La reacción acrosómica implica la fusión del acrosoma y la membrana plasmática, lo que lleva a la liberación de las enzimas acrosomales y la exposición de la cabeza del espermatozoide. La pérdida prematura del acrosoma conduce a la pérdida de sitios de reconocimiento de la zona pelúcida del espermatozoide y compromete el enlace del espermatozoide a la zona. La reacción del acrosoma se puede evaluar en el espermatozoide humano por aglutininas de guisantes o cacahuete marcados con fluoresceína y anticuerpos monoclonales específicos antes y después de la estimulación por ionóforo de calcio. La aparición de alteraciones de la reacción acrosómica como causa principal de infertilidad masculina es probablemente poco frecuente, por lo que las pruebas de reacción acrosómicas deben reservarse para las parejas en las que se contempla un procedimiento especializado como la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) o la FIV.
3. Prueba de fijación de la zona pelúcida humana: Se han utilizado dos pruebas de unión a la zona para predecir el éxito de la FIV: el ensayo hemizona y un ensayo competitivo de unión a la zona. En ambas pruebas, el número de espermatozoides unidos a la zona de la muestra de ensayo se compara con una muestra de control. Estas pruebas son técnicamente exigentes y no se utilizan a menudo para la evaluación de la infertilidad masculina debido a la dificultad en la obtención de ovocitos humanos.

4. Bioquímica del esperma: La generación de especies reactivas del oxígeno puede ser una causa de la disfunción espermática y un predictor de la fertilización *in vitro*. Esto todavía se considera como una prueba de la investigación y no se utiliza a menudo para el diagnóstico de un defecto específico del esperma.
5. Cromatografía de esperma y ensayos de ADN: Un ensayo de citometría de flujo de la estructura de la cromatina de esperma después de baja desnaturalización inducida por pH se ha desarrollado para medir la integridad de la cromatina de esperma y la función del esperma. Del mismo modo, la fragmentación del ADN (una medida de la apoptosis de los espermatozoides) también se ha utilizado como una medida de la integridad nuclear del esperma. Citometría de flujo para evaluar el ADN de los espermatozoides puede distinguir los haploides maduros y los anormales diploides maduros espermatozoides, fragmentos celulares y células germinales inmaduras. La utilidad de las pruebas de integridad del ADN para la predicción de la fertilidad sigue siendo controvertida.

Pruebas genéticas

Gen regulador de la conductancia de la fibrosis quística (CFTR): Los hombres con mutaciones del gen CFTR presentan azoospermia obstructiva, volumen testicular normal, hormona luteinizante sérica normal (LH), hormona folículo-estimulante (FSH) y concentraciones de testosterona. En este contexto, se debe obtener un historial familiar de fibrosis quística, y tanto la pareja masculina como la femenina deben someterse a pruebas para mutaciones del gen CFTR.²¹

El cromosoma sexual y las mutaciones somáticas: Aproximadamente diez a 18 por ciento de los hombres infértiles, previamente clasificados como teniendo oligozoospermia idiopática, tienen microdeleciones del cromosoma Y. Las deleciones completas de las regiones AZFa o AFZb conducen a azoospermia y síndrome de células de Sertoli solamente. Las deleciones parciales de estas regiones o la deleción completa de las regiones AFZc dan como resultado un fenotipo variable que varía desde la hipoespermatogénesis hasta el síndrome de

células de Sertoli y que presenta una oligozoospermia o azoospermia severa. Por lo tanto, el asesoramiento genético y cromosoma y otras pruebas genéticas moleculares se llevan a cabo antes de ICSI. Se recomienda el cariotipaje de rutina para hombres infértiles con insuficiencia espermatogénica y una concentración de espermatozoides inferior a diez millones / ml.²¹

Receptores de andrógenos: Existe un interés renovado en la actividad transcripcional del receptor de andrógenos (AR). En algunos informes, repeticiones largas del trinucleótido CAG en el exón uno del AR se asocian con menor AR actividad y azoospermia en hombres infértiles y puede tener implicaciones para la selección de los pacientes de ICSI.²¹

Pruebas endocrinas

Testosterona en suero: La medición de la testosterona total de suero de la mañana suele ser suficiente. En los hombres con valores límites, la medición debe repetirse.²¹

LH y FSH en suero: Cuando la concentración sérica de testosterona es baja, las altas concentraciones séricas de FSH y LH indican hipogonadismo primario y los valores bajos o normales indican hipogonadismo secundario. Los hombres con bajo recuento de espermatozoides y bajas concentraciones séricas de LH que están bien androgenizados deben ser sospechosos de abuso de esteroides anabólicos exógenos o androgénicos.²¹

Otros: La prolactina sérica debe medirse en cualquier hombre con una concentración baja de testosterona sérica y una concentración de LH normal a baja. Aunque los ensayos de inhibina no están ampliamente disponibles fuera de los laboratorios de investigación, las bajas concentraciones de inhibina sérica pueden ser una prueba aún más sensible de la disfunción testicular primaria que las altas concentraciones séricas de FSH, siempre que el ensayo sea específico para la inhibina B.²¹

IV.1.6.2. Evaluación de la infertilidad femenina

La evaluación de la infertilidad suele iniciarse después de un año de relaciones sexuales sin protección regulares en mujeres menores de 35 años y después de seis meses de relaciones sexuales sin protección en mujeres de 35 años o más. Sin embargo, la evaluación puede iniciarse más pronto en mujeres con ciclos menstruales irregulares o factores de riesgo conocidos de infertilidad, como endometriosis, antecedentes de enfermedad inflamatoria pélvica o malformaciones del tracto reproductivo.²²

Historia:

1. Duración de la infertilidad y los resultados de la evaluación y el tratamiento previos
2. Historia menstrual (longitud y características del ciclo), que ayuda a determinar el estado ovulatorio.
3. Historial médico, quirúrgico y ginecológico (incluyendo infecciones de transmisión sexual, enfermedad inflamatoria pélvica y tratamiento de frotis de Papanicolaou anormales).
4. Historial obstétrico para evaluar eventos potencialmente asociados con infertilidad posterior o resultado adverso en un futuro embarazo.
5. Historial sexual, incluyendo disfunción sexual y frecuencia de coito. El coito infrecuente o ineficaz puede ser una explicación para la infertilidad.
6. Antecedentes familiares, incluyendo miembros de la familia con infertilidad, defectos de nacimiento, mutaciones genéticas o discapacidad intelectual.
7. Historia personal y de estilo de vida incluyendo edad, ocupación, ejercicio, estrés, dieta / cambios de peso, tabaquismo y consumo de alcohol, todo lo cual puede afectar la fertilidad.

Examen físico

El índice de masa corporal (IMC) del paciente debe calcularse y la distribución de la grasa observada, ya que los extremos del IMC se asocian con la reducción de la fertilidad y la obesidad abdominal se asocia con la resistencia a la insulina.²³

En el contexto de la amenorrea primaria, el desarrollo incompleto de las características sexuales secundarias es un signo de hipogonadismo hipogonadotrópico. Un habitus del cuerpo que es corto y fornido, con un pecho en forma cuadrada, sugiere síndrome de Turner en pacientes con períodos ausentes.²²

Las anormalidades de la glándula tiroides, galactorrea o signos de exceso de andrógenos (hirsutismo, acné, calvicie masculina, virilización) sugieren la presencia de una endocrinopatía (p. Ej., Hiper- o hipotiroidismo, hiperprolactinemia, síndrome de ovario poliquístico, trastorno suprarrenal (Hiperplasia suprarrenal congénita)).²²

La sensibilidad o las masas en los anexos o en el saco posterior de Douglas son consistentes con la enfermedad inflamatoria pélvica crónica o la endometriosis. Los nódulos blandos palpables en el *cul-de-sac* posterior, los ligamentos uterosacra, o el septo rectovaginal son signos adicionales de la endometriosis.²²

Anomalías estructurales vaginales o cervicales o secreción sugieren la presencia de una anomalía mülleriana, una infección o un factor cervical. El aumento uterino, la irregularidad o la falta de movilidad son signos de una anomalía uterina, leiomioma, endometriosis o enfermedad adhesiva pélvica.²²

Pruebas diagnósticas

Análisis de semen: El análisis de semen es la piedra angular de la evaluación de la pareja masculina de una pareja infértil. Además del análisis estándar, se pueden realizar análisis especializados en algunos laboratorios.²²

Evaluación de la función ovulatoria: Las mujeres que tienen menstruación regular aproximadamente cada 28 días con síntomas de molimina antes de la menstruación (sensibilidad en los senos, hinchazón, fatiga, etc.) son muy probablemente ovulatorias. En las mujeres que no describen sus ciclos como tales, se debe realizar una evaluación de laboratorio de la ovulación. La ovulación es más fácilmente documentada por una fase media lútea nivel sérico de progesterona, que debe obtenerse aproximadamente una semana antes de la menstruación prevista. Para un ciclo típico de 28 días, la prueba se obtendría el día 21. Un nivel de progesterona > tres ng / mL es evidencia de ovulación reciente.²²

Una alternativa es que el paciente use un kit de predicción de la ovulación urinaria sin receta médica para detectar la hormona luteinizante (LH). Tienen una tasa de cinco a diez por ciento de falsos positivos y falsos negativos. Por lo tanto, la confirmación del suero puede ser útil en pacientes que no pueden detectar un aumento de LH en la orina.²²

Otros métodos para determinar la ovulación, tales como ultrasonidos diarios para seguir el desarrollo y, en última instancia, la desaparición de un folículo (el método más preciso de documentar la ovulación) y la biopsia endometrial para documentar los cambios secretores en el endometrio son demasiado caros o invasivos para la rutina diagnóstica de la ovulación.²²

Evaluación de la reserva ovárica: Disminución de la reserva ovárica puede referirse a la disminución de la calidad de los ovocitos, la cantidad de ovocitos, o el potencial reproductivo. Se utilizan varias pruebas de detección, pero ninguna prueba es altamente confiable para predecir el potencial del embarazo. Por lo tanto, la coordinación de las pruebas proporciona la mejor evaluación.²²

Para mujeres de más de 35 años de edad y mujeres jóvenes con factores de riesgo de insuficiencia ovárica prematura, se recomienda realizar pruebas de reserva ovárica con un nivel de FSH y estradiol del día tres. Otras pruebas como la prueba de desafío de citrato de clomifeno (CCCT), el recuento de folículos antrales y el nivel de Hormona Anti-Mülleriana (AMH) son utilizados por algunos especialistas y en circunstancias especiales.²²

FSH día tres y CCCT: Tanto el nivel de FSH del día tres (donde día uno es el primer día de pleno flujo menstrual) y el CCCT, que es una prueba provocativa para la medición de FSH, son ampliamente utilizados para el cribado de reserva ovárica. El CCCT implica la administración oral de 100 mg de citrato de clomifeno en los días cinco a nueve del ciclo con la medición de los niveles de FSH del día tres y el día diez y el nivel de estradiol del día tres.²²

La premisa de estas pruebas es que las mujeres con buena reserva ovárica tienen suficiente producción de hormonas ováricas de pequeños folículos al principio del ciclo menstrual para mantener la secreción de FSH a un nivel bajo. Por el contrario, las mujeres con un reducido grupo de folículos y ovocitos, tienen una

producción insuficiente de hormonas ováricas para proporcionar la inhibición normal de la secreción pituitaria de FSH, por lo que FSH se eleva temprano en el ciclo.²²

La medición del nivel de estradiol en el día tres tiene datos contradictorios en cuanto al valor predictivo de la reserva ovárica. Los niveles elevados de estradiol basal se deben al reclutamiento avanzado de folículos prematuros que ocurre en mujeres con pobre reserva ovárica. Los altos niveles de estradiol pueden inhibir la producción de FSH hipofisaria y así ocultar uno de los signos de disminución de la reserva ovárica en las mujeres perimenopáusicas. Por lo tanto, la medición de los niveles de FSH y de estradiol ayuda a evitar las pruebas de FSH falso-negativo.²²

Si se realiza CCCT, consideramos que FSH es inferior a diez mU / ml en el día tres y el día diez, sugiere una reserva ovárica adecuada. Un FSH límite de diez a 15 mU / mL y un nivel elevado de FSH en el día tres o el día diez sugiere una disminución de la reserva ovárica. El estradiol se puede medir el día tres, pero el estradiol del día del ciclo diez no forma parte del CCCT estándar, ya que refleja la magnitud de la respuesta folicular ovárica al clomifeno 100 mg diarios durante cinco días y no a la reserva ovárica.²²

Conteo Antral de Folículos (*Antral follicle count*) (AFC): La ecografía se puede utilizar para determinar el número de folículos antrales (definidos como folículos de dos a diez mm de diámetro). En la ecografía transvaginal, los ovarios se visualizan en sus planos transversales y longitudinales y los folículos antrales son contados y medidos. Un AFC bajo que oscila entre < cuatro y diez folículos antrales entre los días dos y cuatro de un ciclo menstrual regular sugiere una pobre reserva ovárica.²²

Hormona anti-mülleriana (AMH): La hormona anti-mülleriana (AMH) es un miembro de la familia TGF-beta y se expresa por los folículos pequeños (< ocho mm) pre-antral y antral temprano. El nivel AMH refleja el tamaño del folículo primordial. En las mujeres adultas, los niveles de AMH disminuyen gradualmente a medida que disminuye la reserva folicular primordial con la edad; AMH es indetectable en la menopausia.²²

El nivel de AMH parece ser un indicador temprano, fiable y directo de disminución de la función ovárica. Puede desempeñar un papel especialmente útil en la identificación de la reducción del folículo piloso ovárica en ciertos tipos de pacientes,

como los pacientes con cáncer y los pacientes que han tenido una lesión ovárica significativa de la radiación o la cirugía. En los pacientes que planean FIV, el nivel de AMH se correlaciona con el número de ovocitos recuperados después de la estimulación, y es el mejor biomarcador para predecir la respuesta ovárica pobre y excesiva.²²

Evaluación de la permeabilidad de la trompa de Falopio: Hacemos histerosonografía como la primera línea de prueba para la evaluación de la permeabilidad de las trompas por los beneficios de diagnóstico. Las alternativas no invasivas o mínimamente invasivas a histerosonografía para la investigación de la subfertilidad tubárica incluyen la prueba de anticuerpos contra clamidia y / o la ecografía de contraste histerosalpingo (HyCoSy).²²

Histerosalpingografía (HSG): un HSG se utiliza para buscar la oclusión de trompas en todos los pacientes, a menos que la laparoscopia esté prevista. Se utilizan medios de contraste solubles en agua o lípidos. HSG también proporciona información sobre la cavidad uterina. HSG no es útil para la detección de adhesiones peritubales o la endometriosis.²²

Diagnóstico por HSG también parece tener efectos terapéuticos. Una revisión sistemática de 12 ensayos aleatorios encontró que las tasas de embarazo fueron significativamente más altas en las mujeres subfértiles que se sometieron a lavado de trompas con medios liposolubles que en aquellos que no sufrieron HSG y que las tasas de embarazo fueron similares si se utilizaba medio liposoluble o hidrosoluble.²²

Anticuerpos contra Chlamydia: La prueba de anticuerpos IgG de Chlamydia trachomatis es una prueba simple, barata y no invasiva con algunas pruebas que apoyan su uso como un método para predecir la presencia de enfermedad tubárica. Los estudios sugieren que los anticuerpos contra la clamidia son más predictivos de infertilidad que una HSG anormal o una historia de uso previo de un DIU de cobre. Un método rentable podría ser el de examinar a las mujeres con bajo riesgo de enfermedad tubárica con anticuerpos contra la clamidia. Una prueba negativa se asocia con <15 por ciento de probabilidad de patología tubárica y, por lo tanto, no requiere una evaluación adicional.²²

Ecografía de contraste Histerosalpingo: Ecografía de contraste Histerosalpingo (HyCoSy) utiliza ultrasonido para ver el útero, los tubos y los anexos antes y después de la inyección transcervical de medios de contraste ecogénicos (ya sea microburbujas de contraste o solución salina agitada). Es un método seguro, bien tolerado, rápido y fácil para obtener información sobre el estado de las trompas, la cavidad uterina, los ovarios y el miometrio mediante ecografía convencional.²²

Evaluación de la cavidad uterina: Las modalidades para evaluar la cavidad uterina incluyen la sonohisterografía de infusión de solución salina, la ecografía tridimensional, la histerosalpingografía (HSG) y la histeroscopia.²²

La sonohisterografía de infusión salina es la modalidad de imagen preferida para evaluar la cavidad uterina, ya que proporciona información sobre la cavidad endometrial, el miometrio y los anexos. Si bien la ultrasonografía de rutina puede ser utilizada para detectar sospecha de leiomioma, la sonohisterografía de infusión de solución salina es mucho mejor que la ecografía de rutina para el diagnóstico de las adherencias intrauterinas, pólipos y anomalías uterinas congénitas y se comporta de forma similar a la histeroscopia en la detección de patología intrauterina. Una variante de la sonohisterografía, HyCoSy, es un método simple, eficaz en el tiempo y eficaz para evaluar la permeabilidad de las trompas, la cavidad uterina y el miometrio con una prueba.²²

La histeroscopia es el método definitivo para la evaluación de las anomalías de la cavidad endometrial y también ofrece la oportunidad de tratamiento en el momento del diagnóstico cuando se realiza en el quirófano. Las limitaciones de la histeroscopia incluyen la falta de información sobre el miometrio, las trompas de Falopio y las estructuras anexiales. Sin embargo, cuando la histeroscopia se realiza con laparoscopia, la cavidad endometrial y las estructuras pélvicas pueden ser evaluadas simultáneamente, y así eliminar la necesidad de un estudio separado de las trompas de Falopio. Si la cavidad endometrial es evaluada por otra modalidad, el uso rutinario de la histeroscopia puede no ser necesario.²²

Cuando el diagnóstico está en duda, las pruebas más invasivas pueden utilizarse para confirmar el diagnóstico y proporcionar una oportunidad para la intervención

terapéutica concurrente. Estas pruebas incluyen la laparoscopia con cromotubación y canulación histerosalpinguea-selectiva/fluoroscópica.²²

El rol de la laparoscopia en la evaluación de la infertilidad es controvertido. La laparoscopia es invasiva y costosa. Los hallazgos en la laparoscopia por lo general no alteran el tratamiento inicial de la pareja estéril cuando la evaluación inicial de la infertilidad es normal o cuando muestra severa infertilidad masculina. Sin embargo, como la endometriosis puede estar presente en hasta el 50 por ciento de las mujeres que presentan una queja de infertilidad.

Indicación

La laparoscopia está indicada en mujeres en las que se sospecha endometriosis o adherencias pélvicas / enfermedad tubárica basándose en el examen físico, HSG o antecedentes. Cuando realizamos la laparoscopia, también realizamos la cromotubación para evaluar la permeabilidad de las trompas y la histeroscopia para evaluar la cavidad uterina. Por esta razón, si la laparoscopia está prevista, HSG puede omitirse.²²

La ventaja de realizar la laparoscopia temprano en la evaluación de las mujeres sospechosas de tener endometriosis o adherencias pélvicas es que puede iniciarse la terapia quirúrgica, evitando el tratamiento médico empírico potencialmente ineficaz o innecesario para la inducción de la ovulación. La endometriosis, si se identifica, puede ser extirpada / ablada en el momento del procedimiento de diagnóstico, y las adherencias pélvicas pueden lisarse.²²

Pruebas de utilidad clínica limitada

Prueba postcoital: De acuerdo con otros expertos, no se recomiendan pruebas poscoitales. La prueba poscoital tiene un pobre potencial diagnóstico y valor predictivo, que se debe, en parte, a la falta de consenso sobre un resultado de prueba normal frente a anormal y con baja reproducibilidad interobservador e intraobservador.²²

Biopsia endometrial - La Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) destaca la falta de beneficio de la biopsia endometrial en la evaluación de la hembra

infértil y no recomienda el uso de esta prueba a menos que la patología endometrial es fuertemente sospechada.²²

Registros basales de la temperatura corporal: Las tablas basales de la temperatura corporal son el método menos costoso para detectar la ovulación, pero la interpretación de las tablas puede ser difícil y está sujeta a una amplia variación interobservador. Preferimos pruebas de suero u orina para evaluar el estado ovulatorio en mujeres con ciclos irregulares.²²

Prueba de penetración de ovocitos de hámster libre de zona: Esta prueba también se conoce como el ensayo de penetración de espermatozoides. Existe literatura conflictiva sobre si la prueba de ovocitos del hámster predice la fertilización de ovocitos humanos. No pedimos esta prueba ya que los resultados no influirían en nuestro manejo clínico.²²

Cultivos de Micoplasma: No se sugiere la obtención de los cultivos de rutina *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma hominis* dado que existe una mínima evidencia de un papel de estos organismos en la infertilidad femenina.²²

Pruebas de detección de anticuerpos: Pruebas de rutina para antifosfolípidos, antispermias, anticuerpos antinucleares y antitiroideos no es compatible con los datos existentes. Aunque se ha establecido una asociación entre los anticuerpos antifosfolípidos y la pérdida recurrente del embarazo, los otros factores autoinmunes siguen siendo investigados como marcadores del fracaso del tratamiento de fertilidad.²²

Cariotipo: Existe un consenso general para aconsejar y ofrecer al cariotipo de la pareja masculina si hay oligospermia severa, ya que estos hombres corren mayor riesgo de presentar anomalías cariotípicas. También se pueden ofrecer pruebas separadas para las microdeleciones del cromosoma Y. Sugerimos el cariotipo de mujeres con menopausia precoz prematura (antes de los 40 años) y ambas parejas si se han producido pérdidas recurrentes de embarazo. En la mayoría de las otras circunstancias, el cariotipo no está indicado como parte de la evaluación inicial debido a la baja incidencia de anomalías en mujeres con infertilidad inexplicada, endometriosis o infertilidad en los trompas. El cariotipo puede ser útil en pacientes con estas condiciones que han fracasado los enfoques de tratamiento inicial y

planean someterse a la FIV, aunque no se ha establecido la rentabilidad del cribado universal del cariotipo antes de la FIV.²²

IV.1.7. Resultados de la infertilidad

Algunos de los resultados de infertilidad son la muerte fetal y aborto involuntario.¹⁹

IV.1.8. Tratamientos, evolución, pronóstico y complicaciones

Una vez identificada la causa de la infertilidad, se puede implementar una terapia dirigida a corregir etiologías reversibles y superar factores irreversibles. La pareja también recibe asesoramiento sobre modificaciones en el estilo de vida para mejorar la fertilidad, como el abandono del hábito de fumar, la reducción del consumo excesivo de cafeína y alcohol y el momento y la frecuencia apropiados del coito (cada uno o dos días alrededor del tiempo esperado de ovulación o de acuerdo con un kit predictor de ovulación).¹⁷

Las intervenciones terapéuticas para el tratamiento de la infertilidad masculina y femenina pueden incluir terapia con fármacos, cirugía y / o procedimientos tales como inseminación intrauterina o fertilización *in vitro*.¹⁷

Las únicas contraindicaciones absolutas para la terapia de infertilidad son la contraindicación al embarazo y la contraindicación al uso de los fármacos o la cirugía utilizados para mejorar la fertilidad. La ética de la restricción de la terapia de infertilidad por otras razones, como la capacidad parental de crianza de los hijos, la obesidad severa, los problemas de estilo de vida (fumar tabaco, el consumo de alcohol) son controversiales y más allá del alcance de esta revisión. El estado civil, la orientación sexual y el estatus de VIH (Virus de Inmunodeficiencia Adquirida) de los padres no deben utilizarse para negar el tratamiento de la infertilidad.¹⁷

Las opciones de tratamiento de fertilidad involucran cuatro factores principales: la efectividad (por ejemplo, la tasa de nacidos vivos), la carga del tratamiento (por ejemplo, la frecuencia de las inyecciones y las visitas a la consulta), la seguridad (por ejemplo, el riesgo de hiperestimulación ovárica y la gestación múltiple).²³

IV.1.8.1. Tratamientos en infertilidad femenina

A. Trastornos ovulatorios

El método de inducción de la ovulación seleccionado debe basarse en la causa subyacente de la anovulación y la eficacia, los costos, los riesgos y las posibles complicaciones asociadas con cada método que se aplican a la mujer individual.²⁴

La mayoría de estos enfoques son eficaces para los pacientes de la clase dos de la OMS (Anovulación normoestrogénica normogonadotrópica). Los pacientes de la clase uno de la OMS (Anovulación hipogonadona hipogonadotrópica) responden mejor a la terapia que implica modificación del estilo de vida o gonadotropinas. Algunos pacientes de la clase tres de la OMS (Anovulación hipoestrogénica hipogonadotrópica) responden a la terapia con gonadotropinas y a la fecundación *in vitro* (FIV), pero los que fallan requieren donación de ovocitos.²⁴

La anovulación hiperprolactinémica es una categoría separada; las concentraciones de gonadotropina en esta condición son normalmente normales o disminuidas.²³

La oligoovulación no relacionada con la insuficiencia ovárica suele tratarse con éxito con la inducción de la ovulación; estas mujeres logran una fecundabilidad casi equivalente a la de parejas normales (es decir, 15 a 25 por ciento de probabilidad de lograr un embarazo en un ciclo menstrual). Sin embargo, la fecundabilidad normal se logra a costa de un mayor riesgo de embarazo múltiple.²³

Las opciones incluyen

Modulación de peso: Las mujeres que están muy por encima o por debajo del peso corporal ideal son propensas a disfunción ovulatoria y subfertilidad. La modulación de peso en estas mujeres puede mejorar la fertilidad.²³

1. Alto peso corporal - Se aconseja a las mujeres con un peso basal o un índice de masa corporal (IMC) superior a 27 kg / m² y la infertilidad anovulatoria, bajar de peso. Para las mujeres obesas con síndrome de ovario poliquístico (SOP), la pérdida de sólo cinco a diez por ciento del peso corporal es

suficiente para restaurar la ovulación en el 55 al 100 por ciento de estas mujeres dentro de seis meses.

2. Peso corporal bajo - Las mujeres anovulatorias con bajo IMC (menos de 17 kg / m²), con trastornos alimentarios o regímenes de ejercicio extenuante, pueden desarrollar hipogonadismo hipogonadotrópico y / o amenorrea hipotalámica (clase uno de la OMS). El estrés psicogénico también puede interrumpir el eje de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y perjudicar la función ovárica como resultado de la reducción de la secreción de gonadotropina pituitaria. A estas mujeres se les debe aconsejar que aumenten de peso, modifiquen la dieta y reduzcan el ejercicio; sin embargo, estas mujeres son a menudo reacias a alterar sus comportamientos. Éstas pueden concebir con la terapia pulsátil GnRH.

Agentes de inducción de la ovulación

Clomifeno - El citrato de clomifeno es un modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM) con efectos antagonistas y agonistas de estrógenos que aumentan la liberación de gonadotropina. Es un método eficaz para inducir la ovulación y mejorar la fertilidad de las mujeres oligoovulatorias en la clase dos de la OMS (Disfunción ovulatoria normogonadotrópica normoestrogénica).²³

Inhibidores de la aromatasa - Los pacientes anovulatorios de la OMS dos que tienen un resultado pobre con clomifeno (sin ovulación o endometrio delgado) pueden tener una mejor respuesta con los inhibidores de la aromatasa. Las ventajas de estos agentes sobre el clomifeno incluyen (1) producción de menos folículos y menores niveles de estradiol, disminuyendo así el riesgo de gestación múltiple, y (2) menor vida media (50 horas frente a cinco días), resultando en efectos antiestrogénicos en el endometrio y moco cervical. Los inhibidores de aromatasa en combinación con gonadotropinas también han surgido como nuevos estimulantes ováricos para realizar FIV en mujeres con cáncer de mama. Una presunta ventaja de la estimulación ovárica con inhibidores de la aromatasa es que los niveles de estradiol máximos resultantes son cercanos a los observados en ciclos naturales.

La FDA no ha aprobado los inhibidores de la aromatasa para el tratamiento de la infertilidad.²³

Tratamiento con gonadotropinas - En comparación con el clomifeno, el tratamiento con gonadotropinas requiere un monitoreo hormonal y sonográfico cercano, es costoso y conlleva un alto riesgo de gestación múltiple. Se utiliza en mujeres anovulatorias normogonadotrópicas (OMS clase 2) que no han ovulado ni concebido con tratamiento con clomifeno y / o agentes sensibilizantes a la insulina y en mujeres anovulatorias hipogonadotrópicas (clase uno de la OMS) con hipopituitarismo o como terapia de segunda línea en mujeres con amenorrea hipotalámicas.²³

Otros agentes:

Metformina - La resistencia a la insulina se observa comúnmente en mujeres con SOP. La corrección de la hiperinsulinemia con metformina tiene un efecto beneficioso en las mujeres anovulatorias con SOP, porque esto conduce a un aumento de la ciclicidad menstrual y a una ovulación espontánea mejorada. Sin embargo, las tasas de nacidos vivos no son tan altas como las alcanzadas con clomifeno. Un grupo de consenso ha recomendado contra el uso rutinario de metformina para la inducción de la ovulación, excepto en las mujeres con intolerancia a la glucosa. Sin embargo, la adición de metformina en este contexto puede ayudar a facilitar la pérdida de peso y la ovulación. Además, la metformina puede proporcionar efectos metabólicos adicionales que son beneficiosos para el embarazo.²³

Tamoxifen - El citrato de tamoxifeno, un SERM que es ampliamente utilizado en la quimioprevención secundaria del cáncer de mama que responde a las hormonas, también se ha empleado para la inducción de la ovulación en SOP. El tamoxifeno tiene menos efectos antiestrogénicos en el endometrio y el cuello uterino que el clomifeno. Sin embargo, un metaanálisis de cuatro ensayos aleatorios que compararon estos fármacos los encontró igualmente eficaces para inducir la ovulación y lograr el embarazo. El tamoxifeno también se ha utilizado junto con gonadotropinas para la estimulación ovárica de pacientes con cáncer de mama

sometidos a fertilización *in vitro* (FIV) para la banca embrionaria. Es ventajoso en este contexto porque la exposición al estradiol se reduce.²³

Cirugía laparoscópica

La perforación ovárica laparoscópica por diatermia o láser es un tratamiento quirúrgico para inducir la ovulación en pacientes con SOP anovulatoria.²³ Reservamos su uso para pacientes que no conciben con tratamientos alternativos y después de que otros factores de fertilidad hayan sido investigados y corregidos a fondo.²³

Agonistas de la dopamina

Los agonistas de la dopamina, como la bromocriptina, son el tratamiento de elección para las mujeres con anovulación hiperprolactinémica.²³

Tecnologías reproductivas asistidas

Las mujeres oligoovulatorias que no conciben con otros tratamientos de fertilidad pueden ser consideradas para la fertilización *in vitro*.²³

Los pacientes de la clase tres de la OMS o las mujeres con insuficiencia ovárica primaria pueden necesitar la donación de ovocitos por un donante conocido o anónimo sometido a hiperestimulación ovárica controlada y recuperación de ovocitos.²⁴

A continuación se desarrollan las técnicas de reproducción asistida que forman parte de este estudio:

1. Fertilización *in vitro*:

*Convencional

*Inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)

2. Inseminación artificial

IV.1.8.1.1. Fertilización *In vitro*

La fecundación *in vitro* (IVF) se refiere a un procedimiento diseñado para superar la infertilidad y producir un embarazo como resultado directo de la intervención.⁹

En general, los ovarios son estimulados por una combinación de medicamentos y luego uno o más ovocitos son aspirados de los folículos ováricos. Estos son fertilizados en el laboratorio (*in vitro*), tras lo cual, uno o más embriones son transferidos a la cavidad uterina. Estos pasos ocurren durante un intervalo de tiempo de dos semanas, que se llama ciclo de FIV.⁹

El primer embarazo después de la fertilización de un óvulo humano *in vitro* y el primer nacimiento de un embrión fertilizado *in vitro* se informó en 1976 y 1978. Desde entonces, más de cinco millones de embarazos se han logrado en todo el mundo mediante la FIV y sus modificaciones, conocidas genéricamente como tecnologías de reproducción asistida (ARTs). Como la experiencia se ha acumulado, las tasas de éxito han aumentado, y las indicaciones para estos procedimientos se han ampliado, ART representa ahora del uno al tres por ciento de los nacidos vivos en los Estados Unidos y Europa.⁹

La experiencia inicial con FIV involucró a mujeres con enfermedad de las trompas que no pudieron ser corregidas quirúrgicamente. Con su eficacia establecida, la FIV se ha puesto a disposición de mujeres con otras causas de infertilidad, incluyendo una o más de las siguientes:⁹

1. Factor tubárico (la FIV es la terapia primaria si los tubos están completamente bloqueados).
2. Infertilidad severa de factor masculino (el factor masculino leve puede tratarse con inseminaciones, si el factor masculino es grave, la FIV es la terapia primaria de elección).
3. Disminución de la reserva ovárica (el tiempo hasta la concepción es crítico y el éxito con otras terapias es bajo).
4. Todas las otras causas de infertilidad, después de fracasar el tratamiento con terapias menos invasivas (por ejemplo, disfunción ovulatoria, endometriosis, infertilidad inexplicada).
5. Insuficiencia ovárica (aunque en este caso se deben utilizar huevos de donantes).

6. El factor uterino (si es severo, como el síndrome de Asherman o una distorsión irreparable de la cavidad uterina, puede ser necesaria la subrogación gestacional junto con la FIV).

Otros usos de la FIV pueden ser útiles en los siguientes escenarios clínicos: ⁹

1. Selección de sexo.
2. Diagnóstico genético preimplantacional.
3. Prevención de trastornos mitocondriales - Dos técnicas de FIV, transferencia de hígado materno y transferencia pronuclear son prometedoras nuevas aplicaciones de FIV para mujeres con mutaciones hereditarias en el ADN mitocondrial (ADNmt), que son una causa importante de enfermedades genéticas para las que no existe un tratamiento efectivo. Estos procedimientos pueden ser referidos como FIV de tres personas o FIV de tres padres.
4. En la transferencia cromosómica del huso materno, el núcleo se extrae de un óvulo donante y se reemplaza con el núcleo del huevo de la madre.
5. Para la transferencia pronuclear, ambos óvulos son fertilizados, y el ADN nuclear del óvulo fertilizado de la madre es transferido al huevo donante fertilizado, del cual se ha extraído el ADN nuclear del donante. En 2015, la Cámara de los Comunes del Reino Unido aprobó reglamentos para permitir el trasplante de un núcleo del genético padre en un huevo de donante, que es equivalente a la donación mitocondrial. Se estima que el procedimiento beneficiará potencialmente a 150 mujeres en el Reino Unido por año. A partir de 2016, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos no pudo aprobar la técnica para su uso en seres humanos de acuerdo con la ley federal, aunque un panel asesor recomendó aprobar el procedimiento para su uso en embriones masculinos (los machos no pasan sus mitocondrias a la siguiente generación de la descendencia).

Las desventajas de la FIV incluyen el alto costo, la necesidad de procedimientos y medicamentos asociados con algún riesgo para la mujer, un aumento de la tasa de gestación múltiple (que representa gran parte del costo directo de los embarazos

concebidos mediante FIV) y posiblemente un ligero aumento de las complicaciones fetales. Por lo tanto, las opciones alternativas de tratamiento, incluida la observación, deben ser consideradas cuando se aconseja a mujeres con trompas de Falopio abiertas y sin infertilidad masculina severa. Aunque estas mujeres pueden tener algunas indicaciones de FIV (por ejemplo, enfermedad pélvica, endometriosis, infertilidad inexplicable, falta de gonadotropina / terapia de inseminación intrauterina), también tienen tasas de embarazo independientes del tratamiento. En las mujeres jóvenes, las causas tratables de la subfertilidad deben ser tratadas antes de iniciar la FIV porque el tratamiento puede aumentar la probabilidad de la concepción natural.⁹

Un curso razonable para parejas jóvenes es completar un año de relaciones sexuales sin protección y un año de tratamiento convencional, ya que la concepción es muy probable durante este tiempo (alrededor del 85 por ciento concibe durante el primer año y un 50 por ciento durante el segundo año). Un período más corto se utiliza generalmente en parejas mayores, ya que el tratamiento convencional es menos exitoso y el tiempo juega un papel mucho mayor en la probabilidad de concepción. No es irrazonable ofrecer la FIV como una opción de tratamiento primaria para las parejas con la pareja mayor de 40 años de edad. La FIV también se ha utilizado para lograr el embarazo en portadores gestacionales de mujeres que no tienen útero o en las que el embarazo está contraindicado médicamente.⁹

Factores pre-ciclo asociados con el éxito

Varios factores pre-procedimiento pueden afectar el éxito de la FIV (edad, diagnóstico de infertilidad, Historia reproductivo-obstetricial pasada).⁹

Edad materna más joven - La edad media de las mujeres sometidas a TAR en los Estados Unidos es de 36 años. El factor determinante del éxito de la FIV es la edad de la mujer. Aunque la fecundación *in vitro* puede en gran medida superar la infertilidad en las mujeres más jóvenes, no revierte la dependencia de la edad en la disminución de la fecundidad en las mujeres mayores, en particular los mayores de 40 años. En 2012, el porcentaje de ciclos que utilizaron embriones frescos de ovocitos no donados que resultaron en un nacimiento vivo por edad materna fue el

siguiente: menores de 35 años (40,7 por ciento), 35 a 37 (31,3 por ciento), 38 a 40 (22,2 por ciento), 41 a 42 (11,8 por ciento), y > 42 (tres punto nueve por ciento).⁹

Una reserva ovárica adecuada - Las concentraciones de hormona folículo estimulante (FSH) y estradiol pueden ayudar a predecir el éxito del procedimiento de FIV. Un nivel elevado del día tres es un factor pronóstico deficiente.⁹

1. Concentraciones séricas elevadas de FSH en la fase folicular temprana (ciclo tres días) se asocian con un mal pronóstico para el embarazo después de la FIV.
2. Las altas concentraciones séricas de estradiol durante el día tres también se asocian con un resultado de embarazo pobre después de la FIV, ya que parecen estar asociadas con el reclutamiento rápido de folículos prematuros y la reducción del número de ovocitos.

Se miden la FSH y el estradiol en el día tres del (tercer día de sangrado menstrual) en todas las mujeres mayores de 35 años que estén contemplando FIV, y no iniciamos ciclos de FIV en aquellos con concentraciones séricas de FSH > 20 mIU / mL o concentraciones séricas de estradiol > 100 pg / mL (367 pmol / L).⁹

Una variedad de otras pruebas están disponibles para la medición de la reserva ovárica. Otros centros pueden utilizar uno de los siguientes exámenes para ayudar a seleccionar mujeres que probablemente tengan una mala respuesta a la FIV: prueba de desafío de clomifeno (CCCT), evaluación de ultrasonido del recuento de folículos antrales o volumen ovárico, prueba exógena FSH de reserva ovárica (EFORT), o la medición de inhibina B o de hormona anti-Müllerian (AMH). Ninguna prueba se ha demostrado superior a los demás. Prácticamente todos los programas de TAR realizan algún tipo de prueba de reserva ovárica; sin embargo, el valor de realizar cualquiera de estas pruebas ha sido cuestionado, dadas sus limitaciones.⁹

Factores con un efecto negativo en el éxito del tratamiento:⁹

1. Hidrosalpinx.
2. Fumar.
3. Microbiota alterada – En genoma ARN estudios han informado de que la cavidad uterina tiene un único microbioma, con estudios iniciales que

sugieren dominancia de Bacteroides y especies de Lactobacilli. En un estudio que comparó muestras pareadas de vagina y endometrio de 35 mujeres infértiles sometidas a FIV, la presencia de una microbiota no-Lactobacillus-prevalente en un endometrio receptivo se asoció con disminución de la implantación, embarazo, embarazo en curso y nacidos vivos. Se necesitan más datos para comprender el impacto potencial de la microbiota endometrial sobre la fertilidad y el éxito de la FIV.

Factores que no tienen o tienen efectos modestos en el éxito del tratamiento:⁹

1. Leiomoma: el efecto de los leiomiomas en la FIV depende de su localización: los miomas submucosos disminuyen las posibilidades de éxito, mientras que los miomas subserosos no parecen tener ningún efecto. El efecto de los miomas intramurales no está claro.
2. Endometrioma y endometriosis - Si un endometrioma asintomático debe ser removido antes de la FIV es controvertido; no hay consenso sobre el enfoque óptimo. No se extraen endometriomas rutinariamente antes de iniciar la FIV, ya que la cirugía no mejora los resultados de ART y puede dañar la reserva ovárica. Las mujeres con endometriosis sometidas a TAR parecen tener posibilidades similares de lograr un embarazo clínico y nacer vivos como mujeres con otras causas de infertilidad.
3. Historial previo de embarazo - Un parto vivo anterior se asocia con mayor probabilidad de éxito de la FIV, pero la historia de uno o más abortos involuntarios reduce sustancialmente la probabilidad de éxito.
4. Ciclo de FIV sin éxito previo - La falta de éxito en un ciclo de FIV no disminuye apreciablemente las tasas de éxito durante el tratamiento posterior hasta aproximadamente el cuarto ciclo de FIV.
5. Obesidad - La infertilidad es más frecuente entre las mujeres con sobrepeso y obesidad, y la FIV puede ser un poco menos exitosa en estas mujeres.
6. Los metaanálisis no han demostrado una mejora estadística en las tasas de embarazo clínico con el uso de aspirina, acupuntura, o heparina en cualquier

momento durante el ciclo de FIV. Hay datos inadecuados para evaluar la eficacia de la aspirina profiláctica en otros resultados del embarazo.

7. Trombofilia adquirida o hereditaria - Aunque no se dispone de datos de alta calidad, la presencia de anticardiolipina o anticuerpos anticoagulantes lúpicos solos o una de las trombofilias hereditarias comunes no parece afectar negativamente las tasas de éxito de la FIV. La evidencia disponible sugiere que la heparina no se indica habitualmente cuando estas mujeres se someten a FIV.
8. Grosor endometrial: un metaanálisis de 2014 de los estudios de la asociación entre el espesor endometrial y el resultado de la FIV, concluyó que el espesor endometrial era un predictor pobre de la ocurrencia del embarazo después de la FIV y no debería usarse como criterio para la cancelación del ciclo, congelación de todos los embriones o absteniéndose de tratamiento más FIV.

Hiperestimulación ovárica controlada

El primer nacimiento exitoso después de la FIV se logró en un ciclo ovulatorio espontáneo; se obtuvo un único ovocito y se transfirió un solo embrión. Sin embargo, las tasas de éxito utilizando este método fueron bajas y la mayoría de los investigadores adoptaron el uso de estrategias de estimulación ovárica para lograr el desarrollo sincrónico de múltiples folículos. Como resultado, múltiples ovocitos maduros podrían ser recuperados y fertilizados. La transferencia de múltiples embriones en un tiempo aumentó apreciablemente la posibilidad de que al menos uno se implante y producir un nacimiento vivo. Una consecuencia natural de esta práctica fue un aumento en las gestaciones múltiples.⁹

Mientras que pueden usarse regímenes múltiples de estimulación ovárica, incluyendo aquellos que usan moduladores selectivos de receptores de estrógenos, tales como clomifeno o tamoxifeno, la mayoría de los programas utilizan regímenes que incluyen inyecciones diarias de hormona foliculoestimulante exógena (FSH). Esto se debe a que estos regímenes resultan en un mayor rendimiento de ovocitos, así como mayores tasas de nacidos vivos por ciclo de FIV. Si bien un meta-análisis

de 2015 informó que el uso semanal de FSH de acción prolongada en dosis de 150 a 180 mcg resultó en tasas de nacidos vivos similares en comparación con las inyecciones diarias de FSH, estos medicamentos aún no están disponibles para uso clínico en los Estados Unidos. Tanto las preparaciones de FSH estándar como las de acción prolongada provocan un aumento fiable de los niveles séricos de FSH que luego estimulan el desarrollo multifolicular en los ovarios. La elección de la medicación está determinada por la disponibilidad y el costo.⁹

En los ciclos de FIV sin estimulación ovárica controlada (por ejemplo, huevo de donante, embrión congelado-descongelado), las tasas de embarazo son más altas, al menos en un diez por ciento. Aunque la estimulación ovárica controlada aumenta el número de ovocitos obtenidos, también parece inhibir la receptividad endometrial en algún grado. La causa más probable de disminución de la receptividad endometrial es el aumento prematuro de la progesterona que se produce con todas las formas de estimulación ovárica, y conduce a una aparición más temprana de la ventana de implantación y un grado relativo de disincronía embrionario-endometrial. La magnitud del efecto sobre la receptividad endometrial no está clara, y la calidad del embrión también probablemente juega un papel importante. La estimulación ovárica controlada no sólo disminuye la receptividad endometrial, sino que también puede interferir con el desarrollo placentario y, a su vez, el resultado del embarazo.⁹

Protocolos largos y cortos – Los protocolos largos implican el inicio de medicamentos en el ciclo menstrual antes del ciclo de FIV; esto se puede hacer con un agonista de GnRH o antagonista de GnRH o píldoras anticonceptivas orales. Protocolos cortos se refieren a un régimen en el que los medicamentos se inician en el momento del ciclo menstrual natural. La estimulación se logra con gonadotropinas menopáusicas humanas (hMG) o FSH y la ovulación espontánea se bloquea con un agonista de GnRH (utilizando la estimulación inicial de leuprolida seguida por la regulación negativa) o con un antagonista de GnRH. Los antagonistas de GnRH se prefieren sobre los agonistas de GnRH para el protocolo corto.⁹

Si se utiliza un agonista de la GnRH para la supresión hipofisaria, un metanálisis de 37 ensayos encontró que los protocolos largos tuvieron más éxito que los protocolos cortos.⁹

Activadores de la ovulación - Cuando se considera que los folículos ováricos están maduros (dos o más folículos con un diámetro medio de 18 mm o más y un nivel de estradiol sérico de 200 pg / ml [734 pmol / L] por folículo co-dominante) se administra un disparador para iniciar la cascada ovulatoria.⁹

Existen preparaciones urinarias y recombinantes de hCG para activar la ovulación. Un metanálisis no encontró diferencias en los resultados clínicos entre hCG recombinante y urinaria para la inducción de la maduración folicular final. Una dosis de 250 mcg de hCG recombinante parece ser equivalente a las dosis estándar de hCG urinaria (5000 a 10.000 unidades).⁹

Una de las preocupaciones con la administración de hCG es el riesgo asociado de síndrome de hiperestimulación ovárica, debido en parte a la larga vida media de hCG. La LH humana recombinante (15.000 a 30.000 UI), que tiene una semivida más corta, se ha comparado con hCG (5.000 UI) como desencadenante ovulatorio en 259 mujeres sometidas a FIV. Una dosis de LH entre 15 y 30.000 UI fue tan eficaz como la hCG para el número de ovocitos recuperados, el número de embriones y el embarazo clínico, y la LH recombinante se asoció con un riesgo significativamente menor de síndrome de hiperestimulación ovárica que hCG.⁹

Los agonistas de GnRH también se han utilizado para activar la ovulación. En los Estados Unidos, el acetato de leuprolida se usa generalmente, en dosis de uno a cuatro mg, administrado en una sola inyección o en dos dosis de 12 horas de diferencia. La pituitaria responde con una oleada de LH, y por lo tanto no puede ser regulada negativamente con el agonista de GnRH durante las fases anteriores del ciclo. Por lo tanto, este método generalmente sólo se utiliza en asociación con el protocolo de antagonista de GnRH. Un metanálisis de 2014 concluyó que el desencadenamiento de la ovulación con agonistas de la GnRH se asoció con tasas significativamente menores de embarazo y de nacidos vivos que la hCG, aunque la tasa de síndrome de hiperestimulación ovárica también fue menor.⁹

Otras opciones - Un régimen de clomifeno / gonadotropina también se ha utilizado para la inducción de la ovulación, pero una revisión sistemática encontró evidencia insuficiente para recomendar su uso en la práctica de FIV de rutina. Sin embargo, los protocolos que utilizan clomifeno y gonadotropinas pueden ser útiles en regímenes de estimulación mínima o en los respondedores pobres.⁹

Respondedores pobres y respondedores altos - Alrededor del diez por ciento de los ciclos se interrumpen antes de la recuperación del óvulo; la tasa aumenta con el aumento de la edad. Un ciclo puede ser cancelado si hay una respuesta ovárica pobre o excesiva. Alrededor del 84 por ciento de los ciclos interrumpidos se deben a una producción de óvulos inadecuada o insuficiente y el cuatro por ciento se debe a la hiperreactividad.⁹

El término «respondedor pobre» se utiliza para describir a las mujeres que requieren dosis grandes de medicación para estimular el ovario pero producir menos que un número óptimo de oocitos y / o alcanzar niveles relativamente bajos de estradiol. El diagnóstico se ha aplicado a (1) mujeres que han tenido una respuesta ovárica deficiente después de pasar por un ciclo de FIV, así como (2) las mujeres que probablemente tengan una respuesta pobre basada en su edad avanzada y un pre-ciclo anormal de prueba de reserva ovárica (también llamada «respuesta pobre esperada»); sin embargo, existe una amplia variación en los criterios específicos utilizados clínicamente y en los estudios de investigación para definir los respondedores pobres.⁹

Los «respondedores altos» producen un gran número de oocitos maduros y / o altos niveles de estradiol. La modificación del protocolo de estimulación es importante para evitar el síndrome de hiperestimulación ovárica.⁹

Aspiración de folicula y fertilización:

1. Recuperación de ovocitos - En la actualidad, la recuperación de ovocitos se logra casi exclusivamente mediante el método de aspiración folicular guiada por ultrasonido transvaginal. Se realiza de 34 a 36 horas después de la administración de hCG. Bajo visualización ultrasonográfica directa y algún tipo de analgesia / anestesia (más comúnmente, propofol intravenoso, aunque también se puede usar

sedación consciente o bloqueo regional), se introduce una aguja secuencialmente en cada folículo y se aspiran los contenidos foliculares.⁹

Hay pocas complicaciones de la aspiración folicular transvaginal; sólo una serie encontró un riesgo sustancial de infección y la incidencia del tres por ciento reportada de infección cayó a 0 por ciento con el uso de antibióticos profilácticos.¹²

Antes de la aspiración transvaginal guiada por ultrasonido, los oocitos fueron aspirados bajo guía visual directa a través de la laparoscopia. Este método todavía se utiliza ocasionalmente junto con GIFT, en mujeres cuyos ovarios no están en la pelvis (como después de la transposición ovárica antes de la radioterapia), o si el paciente no tiene un canal vaginal (por ejemplo, ausencia congénita de la vagina).⁹

Número de ovocitos recuperados - En los análisis de datos de más de 600.000 ciclos de tratamiento en mujeres de diferentes grupos de edad, la tasa de nacidos vivos aumentó con un número creciente de huevos recuperados por ciclo, hasta 15 huevos.⁹

2. Fertilización *in vitro*

Para lograr la fertilización, los ovocitos recuperados se mezclan con espermatozoides en un pequeño volumen de medio de cultivo. El número óptimo de horas para la incubación de espermatozoides y ovocitos no se ha determinado. Entre las parejas con infertilidad de factor masculino leve, la probabilidad de fecundación puede aumentarse mediante el uso de altas concentraciones de esperma o preincubación de espermatozoides en soluciones tampón especiales.⁹

La incidencia del fracaso total de la fertilización después de la FIV con espermatozoides normales varía del cuatro al 16 por ciento, y la probabilidad de fracaso recurrente en los ciclos posteriores de FIV es de aproximadamente el 30 por ciento. Por esta razón, el fracaso pasado de la fertilización o la presencia de infertilidad del factor masculino severa requiere el uso de la micromanipulación y la inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI). La disponibilidad de ICSI / IVF ha resultado en tasas de embarazo en parejas con infertilidad de factor masculino que son comparables a las de parejas sin infertilidad de factor masculino. Las tasas de fertilización de aproximadamente el 70 por ciento se pueden lograr con

microinyección de espermatozoides recién eyaculados. El éxito también se ha logrado con espermatozoides obtenidos a partir del epidídimo o directamente desde el testículo.⁹

Manejo de embriones - Brevemente, la fecundación del ovocito se confirma observando dos pronúcleos dentro del cigoto alrededor de 17 horas después de la inseminación o ICSI. Después de la fecundación, las células individuales de cada embrión (blastómeros) se dividen cada 12 a 14 horas, de manera que el embrión alcanza aproximadamente ocho células 72 horas después de la recuperación del óvulo. Los embriones entre los días dos y cuatro se denominan «embryones en la etapa de escisión». La etapa de blastocisto se alcanza aproximadamente a los cinco días después de la recuperación, y se espera la implantación al día siete después de la recuperación del óvulo, por lo que la transferencia debe tener lugar antes de este tiempo.⁹

«Hatching» es un proceso natural en el cual un embrión se expande y eventualmente rompe a través de la zona pelúcida para implantarse en la superficie del endometrio. La «incubación asistida» se refiere a un procedimiento de laboratorio mediante el cual la zona pelúcida alrededor del embrión del día tres se abre mecánicamente o químicamente para asistir al embrión en la eclosión de la zona unos tres días después. El procedimiento puede mejorar el porcentaje de embriones que se implantan en casos seleccionados con mal pronóstico (p. Ej., \geq dos ciclos fallidos de FIV y mala calidad embrionaria y mujeres mayores), pero su valor sigue siendo controvertido.⁹

Si se planifica el diagnóstico genético preimplantario (PGD), la biopsia embrionaria se realiza típicamente aproximadamente 72 horas después de la aspiración de ovocitos. El cultivo de embriones se continúa mientras se analiza el blastómero biopsiado y hasta la transferencia de embriones.⁹

Selección de embriones - Los embriones con alto potencial de implantación se seleccionan de una cohorte disponible basada en criterios morfológicos. El monitoreo por lapso de tiempo es una tecnología novedosa para realizar una evaluación semicuantitativa de la morfología del embrión y de la cinética del desarrollo a lo largo del tiempo sin eliminar el embrión de la incubadora; sin

embargo, las revisiones sistemáticas no pudieron determinar si agrega valor a la morfología convencional.⁹

Transferencia de embriones - Después de la fecundación, los embriones se mantienen en cultivo durante un período de tiempo variable antes de la transferencia:⁹

1. Etapa de escisión: La mayoría de los programas (52 por ciento) transfieren embriones al útero aproximadamente 72 horas después de la recuperación del óvulo (cuatro a ocho células de escisión); hay un ligero aumento en las tasas de embarazo con el día tres versus la transferencia del día dos. Las 24 horas adicionales en cultivo desde el día dos hasta el día tres permiten identificar los embriones que dejan de dividirse y por lo tanto no son viables.
2. Etapa de blastocisto: La transferencia del día cinco (etapa de blastocisto) es el siguiente momento más común para la transferencia (36 por ciento de los procedimientos). Las ventajas principales de la transferencia de la fase del blastocisto son la capacidad de realizar PGD y la reducción grande en la gestación múltiple con la transferencia única del blastocisto.

Las tasas acumuladas de nacidos vivos no mejoran. Aunque el retraso de la transferencia hasta la etapa de blastocisto permite la selección de embriones de mejor calidad y una transferencia en el momento en que un embrión *in vivo* naturalmente fertilizado llega a la cavidad uterina, la tasa de nacidos vivos por recuperación de ovocitos puede no mejorar porque menos embriones están disponibles para la transferencia debido a la pérdida de embriones que no sobrevivieron *in vitro* al día cinco. La transferencia de blastocistos no parece aumentar el riesgo de anomalías congénitas en comparación con la transferencia en etapa de escisión o la concepción espontánea. También hay algunas pruebas de baja calidad en que algunos resultados del embarazo, como el parto prematuro, pueden verse afectados negativamente por el cultivo prolongado de embriones.⁹

Los embriones se pueden insertar en el útero usando un catéter a través del cuello del útero o se colocan en las trompas de Falopio para ser llevadas al útero por la acción peristáltica de las trompas de Falopio, como ocurre normalmente después de la fecundación *in vivo*. La ruta transcervical es la más fácil y la menos

traumática para la mujer. El tipo de catéter (blando *versus* duro) y otros aspectos de la técnica de transferencia, como el uso de guía ecográfica, pueden afectar el éxito de la transferencia. Sin embargo, la experiencia del operador sigue siendo un factor importante en el éxito del procedimiento, y los detalles de la técnica deben adaptarse a cada paciente sobre una base individual.⁹

Todos los embriones que se van a transferir se cargan en el catéter de transferencia en un volumen de aproximadamente 20 microlitros. Bajo guía de ultrasonido, se colocan uno a dos cm desde la parte superior de la cavidad uterina. Se piensa que el tocar del catéter en la parte superior de la cavidad uterina o inducir de alguna otra forma cólicos uterinos mediante una técnica de transferencia traumática, disminuye el éxito del procedimiento. Después del procedimiento, se comprueba el catéter para asegurarse de que no hay embriones retenidos.⁹

Aunque hay una posibilidad teórica de perder embriones fuera del cervix o en las trompas de Falopio después de la transferencia de embriones, los ensayos aleatorios no han encontrado que el reposo en cama después de la transferencia mejora la tasa de implantación; sin embargo, se recomienda comúnmente. La evidencia disponible tampoco apoya que el uso de un sellador de fibrina u otros tipos de colas de embriones después de la transferencia de embriones mejoran las tasas de embarazo clínico.⁹

El número habitual de embriones transferidos depende de una serie de factores, incluyendo la edad materna, el número de ovocitos recuperados y la disponibilidad de embriones para la criopreservación. La transferencia de más de un embrión aumenta la posibilidad de un embarazo, pero también aumenta la posibilidad de gestación múltiple. No más de dos embriones deben ser transferidos en mujeres jóvenes. Dado que la tasa de implantación es menor entre las mujeres mayores, a menudo se implantan más embriones, excepto para aquellas mujeres que reciben ovocitos de donantes más jóvenes. La Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) sugiere que no se transfieran más de tres o cuatro embriones a mujeres de 38 y 39 años y que no se transfieran más de cinco embriones a mujeres de 40 años de edad o más. Sin embargo, esto es controvertido, y algunos autores sugieren la transferencia de no más de dos embriones independientemente

de la edad materna. Los factores específicos del paciente son importantes; ciclos que resultan en un gran número de ovocitos y el rendimiento de un gran número de embriones para la crioconservación se asocian con mayores tasas de embarazo.⁹

Apoyo de fase lútea - No hay duda de que la receptividad endometrial juega un papel importante en el éxito o fracaso de la implantación de embriones después de la FIV. Para optimizar la receptividad endometrial, es una práctica común administrar un suplemento de progesterona durante la fase lútea. La suplementación de progesterona se inicia generalmente el día de la recuperación del ovocito o en el momento de la transferencia del embrión. No se ha establecido la duración óptima de la suplementación; se ha administrado hasta que se obtiene una prueba de embarazo positiva o negativa o hasta el final del primer trimestre. La progesterona intramuscular (progesterona en aceite) y las diversas preparaciones vaginales de progesterona (supositorios, tabletas, gel o anillo) son igualmente eficaces; la progesterona oral parece ser menos eficaz. La progesterona intramuscular es más dolorosa para el paciente, pero se asocia con menos hemorragia en la fase lútea que la progesterona vaginal, y se utiliza comúnmente.⁹

HCG puede utilizarse con progesterona o sola para el soporte de la fase lútea, pero no es más eficaz que la progesterona sola y aumenta el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS).⁹

Meta-análisis muestra que la suplementación con estrógenos no mejora las tasas de embarazo. Sin embargo, el estradiol se administra comúnmente junto con la progesterona vaginal para prevenir el sangrado vaginal luteal tardío.⁹

Crioconservación: Los embriones en exceso (es decir, más allá de los que pueden ser transferidos con seguridad) pueden ser crioconservados para uso futuro. La crioconservación del exceso de embriones es un marcador sustituto de la calidad del embrión.⁹

Resultados en embriones - En el pasado, alrededor del 20 por ciento de los embriones no sobrevivieron al proceso de congelación / descongelación, debido a sutiles daños sufridos por el embrión durante la transición de enfriamiento y / o calentamiento. Con los métodos de vitrificación más recientes, se esperan tasas de

supervivencia superiores al 90 por ciento. A pesar de estas pérdidas, las revisiones sistemáticas de estudios observacionales han encontrado que los niños nacidos después de la transferencia de embriones congelados-descongelados tienen mejores resultados perinatales que los nacidos después de la transferencia de embriones frescos (es decir, menores tasas de parto prematuro, bajo peso al nacer, mortalidad), y tienen tasas de malformación comparable. Los datos de resultados sobre el crecimiento, la morbilidad infantil y el desarrollo mental fueron limitados, pero con pocas diferencias entre los grupos. Tanto la congelación lenta y la vitrificación (congelación ultrarrápida) fueron métodos seguros y eficaces de crioconservación.⁹

Se desconoce la razón de algunos mejores resultados de los niños nacidos después de la crioconservación en comparación con los niños nacidos después de una nueva transferencia en la mayoría de los estudios, pero pueden estar relacionados con las diferencias en la receptividad endometrial entre las mujeres sometidas a transferencia embrionaria fresca *versus* criopreservada (por ejemplo, Estimulación en ciclos frescos, asincronía). Los niveles más bajos de E2 en el suero asociados con los ciclos de transferencia de huevos congelados-descongelados de embriones donados pueden resultar en una mejor placentación. También es posible que los embriones que sobreviven a la congelación y descongelación son de mejor calidad que los embriones frescos.⁹

Embarazo ectópico - Una menor incidencia de embarazo ectópico puede ser otro beneficio de utilizar embriones criopreservados. En varios estudios retrospectivos, la tasa de embarazo ectópico en ciclos de blastocistos congelados descongelados fue inferior al uno por ciento frente a uno punto cinco a uno punto ocho por ciento en los ciclos de embriones frescos.⁹

Mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP) - Las mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP) que se someten a FIV se ha informado de que han mejorado los resultados con la transferencia de embriones congelados-descongelados en lugar de los embriones frescos. En un ensayo multicéntrico realizado en China que incluyó a más de 1.500 mujeres infértiles con SOP, la transferencia de embriones congelados se asoció con una mayor frecuencia de

nacimiento vivo (49 *versus* 43 por ciento), menor frecuencia de pérdida de embarazo (22 *versus* 33 por ciento), menor incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS) (uno *versus* siete por ciento) en comparación con la transferencia de embriones frescos. La diferencia en las tasas de nacidos vivos se debió en gran parte a la menor tasa de pérdida de embarazo en las mujeres con transferencia de embriones congelados, un hallazgo inusual en este tipo de comparación. La diferencia en la pérdida de embarazo y las tasas de nacidos vivos entre los grupos fue la hipótesis de haber sido mediada por las diferencias en la receptividad endometrial entre los ciclos congelados y frescos. La transferencia de embriones congelados también se asoció con una mayor frecuencia de preeclampsia (cuatro *versus* uno por ciento), aunque ninguna de las mujeres presentó una preeclampsia grave. Dos nacidos muertos y cinco muertes neonatales ocurrieron en mujeres con embarazos de embriones congelados en comparación con ningunas muertes o muertes neonatales en mujeres con que utilizaron embriones frescos. No hubo diferencias entre grupos en otros tipos de embarazos (por ejemplo, ectópico o químico), complicaciones relacionadas con el embarazo o anomalías congénitas.⁹

Es de destacar que el protocolo del estudio difiere de la práctica estándar de FIV en los Estados Unidos, en que los embriones fueron crioconservados el día tres del cultivo y se transfirieron múltiples embriones, mientras que la mayoría de los programas de EE.UU. criopreservan el día cinco y transfieren un único embrión. Además, el índice de masa corporal (IMC) medio de las mujeres estudiadas fue de 24 kg / m², muy inferior al IMC de las mujeres con SOP en otros países. Si bien es prematuro abogar por la transferencia rutinaria de embriones congelados en mujeres con SOP, es reconfortante que no parezca haber ningún efecto adverso de este enfoque y hubo un claro beneficio de una reducción en el OHSS.⁹

Duración del almacenamiento y cuestiones anexas - No existe una base científica para una duración máxima del almacenamiento. La pareja tendrá que decidir si transferir esos embriones en una fecha posterior, donarlos a otras parejas subfértiles o de investigación, o disponer de ellos.⁹

Preparación del endometrio para la transferencia de embriones congelados-descongelados - En ciclos con huevos frescos, el endometrio es cebado por

hormonas producidas endógenamente. Las mujeres sometidas a transferencia de embriones con embriones congelados requieren cebado con estrógeno exógeno y progesterona. Los regímenes utilizados para estos ciclos son idénticos a los utilizados durante la donación de óvulos.⁹

La lesión endometrial antes de la transferencia de embriones se ha propuesto como una técnica para aumentar la tasa de implantación y, en última instancia, aumentar la tasa de nacidos vivos. El principal efecto secundario de la lesión endometrial fue dolor leve.⁹

Seguir

Curso esperado - Después de la transferencia, la paciente puede reanudar sus actividades diarias regulares. Ni la actividad física ni la dieta han demostrado tener un impacto sobre el éxito de la implantación o la concepción del embrión. Sin embargo, la mayoría de los programas recomiendan alguna forma de descanso o disminución de la actividad física después de la transferencia de embriones. Puesto que el cuello uterino se limpia antes de la transferencia de embriones, algunas mujeres pueden pasar una pequeña cantidad de líquido claro o sangriento de la vagina poco después del procedimiento; esto es normal y no un signo de que los embriones están siendo expulsados.⁹

La sensibilidad y el agrandamiento de las mamas, la hinchazón, y el estreñimiento no son infrecuentes; se deben a los elevados niveles hormonales asociados con la estimulación ovárica y, en menor medida, debido a las hormonas suplementarias utilizadas para el soporte de la fase lútea. Cólicos durante la transferencia de embriones pueden ser causados por tocar el interior del útero con el catéter de transferencia. Calambres después del procedimiento es probable debido a diversos grados de agrandamiento ovárico y el síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS). Los calambres y las distensiones leves son normales; sin embargo, los pacientes con dolor moderado o severo requieren una evaluación para descartar la infección, torsión ovárica, otras causas de dolor abdominal (como apendicitis) y formas más severas de OHSS, que es la causa más común de dicho dolor.⁹

Monitoreo para el embarazo - El embarazo se diagnostica mediante la identificación de los niveles crecientes de hCG en suero después de la transferencia. Se piensa que la implantación ocurre no antes de siete días después de la recuperación; los niveles de hCG pueden detectarse uno o dos días después. Sin embargo, las implantaciones tardías se producen, por lo que la primera prueba de sangre se obtiene normalmente no antes de 12 días después de la recuperación de huevo, aunque algunos programas comienzan a probar más tarde. La administración de HCG antes de la recuperación de ovocitos da como resultado niveles séricos de hCG entre 60 y 300 mIU / mL, pero esta hCG generalmente se borra completamente dos semanas después de la administración, lo que es aproximadamente 12 días después de la recuperación, por lo que no debe interferir con las pruebas de embarazo. Se realizan mediciones seriadas de hCG para controlar si el aumento es normal y compatible con un embarazo intrauterino en desarrollo.⁹

Si la prueba de hCG es positiva, la evaluación ultrasónica del embarazo generalmente comienza a las seis semanas de edad gestacional (cuatro semanas después de la recuperación), que es cuando los latidos del corazón fetal pueden ser detectados primero. El paciente suele ser remitido para atención obstétrica en cualquier momento después de eso, pero el contacto continuado vale la pena para el caso raro de embarazo heterotópico que puede ocurrir después de la FIV, y que puede no ser aparente hasta más tarde en el primer trimestre. El síntoma principal es el dolor pélvico.⁹

Un nivel negativo de hCG 14 días después de la recuperación del óvulo es una fuerte indicación de un ciclo de FIV fracasado. El paciente recibe instrucciones para detener la suplementación en fase lútea, y la menstruación ocurre comúnmente después de uno a tres días. La falta de menstruación o sangrado irregular inusual debe evaluarse con medidas hormonales, ya que los embarazos ectópicos pueden presentarse raramente con aparición muy tardía de hCG en la circulación.⁹

Síndrome de hiperestimulación ovárica - OHSS es una complicación potencialmente mortal de la inducción de la ovulación que puede ocurrir en el contexto de la inducción de la ovulación con terapia de gonadotropina exógena. Sus

manifestaciones más graves incluyen enormes agrandamientos ováricos y quistes múltiples, hemoconcentración y acumulación de líquido en el tercer espacio; estos cambios rara vez conducen a insuficiencia renal, shock hipovolémico, episodios tromboembólicos, síndrome de dificultad respiratoria aguda y (raramente) muerte. El OHSS leve ocurre en alrededor del 25 por ciento de los pacientes, aunque algunos aspectos de la hiperestimulación son prácticamente omnipresentes, y una forma severa de OHSS se asocia con alrededor de cero punto uno a cero punto dos por ciento de todos los ciclos de FIV. Los síntomas clínicos generalmente aparecen entre cinco y diez días después de la primera dosis del gatillo ovulatorio (hCG, agonista de GnRH).⁹

Otras técnicas

Ciclo natural FIV - Ciclo natural (no estimulado) de FIV se refiere a la FIV sin el uso de gonadotropinas exógenas para inducir el crecimiento de múltiples folículos. El ciclo natural es comúnmente aumentado con una dosis a mitad de ciclo de hCG para estimular la ovulación. En algunos centros, sin embargo, el momento de la recuperación de ovocitos se basa en la aparición de un aumento espontáneo LH. El ciclo natural de FIV representa < al uno por ciento de los ciclos de FIV en los Estados Unidos, pero es más popular en otros lugares.⁹

Aunque la FIV o los ciclos no estimulados que utilizan protocolos de estimulación «suaves» tienen las ventajas de disminuir los riesgos del síndrome de hiperestimulación ovárica y la gestación múltiple y no hay necesidad de almacenamiento embrionario congelado, la FIV estándar tiene la ventaja de una mayor probabilidad de llevar a casa a un bebé.⁹

Maduración *in vitro* - La maduración *in vitro* de oocitos inmaduros de ciclos no estimulados es una tecnología emergente. Una ventaja importante es la evitación de grandes dosis de gonadotropinas y sus altos costos asociados, el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica y los efectos adversos potenciales sobre los tejidos sensibles a las hormonas. El desarrollo de la técnica y la evaluación de su papel en el tratamiento de la fertilidad están en curso.⁹

Resultado de la FIV

La tasa de antecedentes de concepción es importante al evaluar las tasas de éxito de la FIV. En una revisión, la tasa de embarazo independiente del tratamiento (espontánea o natural) durante 12 meses entre los pacientes subfértiles en una práctica de atención primaria fue del 27 por ciento frente al 12 por ciento entre los pacientes remitidos a especialistas en infertilidad y del dos al seis por ciento en pacientes referidos específicamente a FIV.⁹

La eficacia de la FIV para el tratamiento de la infertilidad se ilustró en un ensayo bien diseñado en el que las parejas que planearon su primer ciclo de tratamiento de FIV fueron asignadas aleatoriamente para recibir FIV dentro de los 90 días de la aleatorización o sin terapia durante 90 días. Las tasas de nacimientos vivos fueron significativamente mayores en el grupo de FIV: 20 de 68 (29 por ciento) *versus* uno de 71 (un por ciento).⁹

La causa de la infertilidad afecta el resultado de la FIV. Las tasas de nacimientos vivos son más altas en las mujeres con disfunción ovulatoria y las más bajas en aquellas con menor reserva ovárica (40,4 frente a 15,0 por ciento).¹²

Las tasas de éxito de la FIV parecen variar según la raza y la etnia: La fecundación *in vitro* en mujeres negras, asiáticas e hispanas en los Estados Unidos se asocia con menores tasas de nacidos vivos que en las mujeres blancas. Las razones de estas diferencias no están claras.⁹

Embarazo y tasa de nacidos vivos - En 2012, el uno punto cinco por ciento de todos los niños nacidos en los Estados Unidos fueron concebidos con ART (rango: cero punto dos por ciento en Puerto Rico a cuatro punto siete por ciento en Massachusetts). Casi el 47 por ciento de los procedimientos de ART que avanzaron a la etapa de transferencia resultó en embarazo y el 38 por ciento resultó en un nacimiento vivo. Los resultados del tratamiento de fecundación *in vitro* superan la fecundabilidad de los ciclos naturales de concepción en la población general (nacimientos vivos por ciclo natural 27,7 por ciento). Los análisis de la tabla de vida de la fase temprana de la FIV mostraron que la tasa de embarazo por ciclo permaneció relativamente constante durante al menos seis ciclos, aunque los datos posteriores sugirieron una ligera disminución en la tasa después de tres a cuatro

ciclos. Por lo tanto, la tasa de embarazo acumulada y la tasa de nacidos vivos continúan aumentando cuando se intenta la FIV de forma repetitiva, pero el aumento no es lineal.⁹

Otros resultados del embarazo - El resultado de los embarazos concebidos por medio del TAR ha sido generalmente bueno. Sin embargo, hay un mayor riesgo de gestación múltiple, parto prematuro y bajo peso al nacer. Otros efectos adversos, como algunas anomalías congénitas y algunos tipos de cáncer, también pueden ocurrir con más frecuencia, pero los datos son escasos.⁹

Razones para el fracaso - El fallo puede ocurrir durante cualquier paso en el proceso de FIV, y a menudo la razón del fracaso no se conoce. Los folículos pueden no desarrollarse debido a la pobre reserva ovárica. Un ovocito maduro puede no ser recuperable debido a dificultades técnicas. La falla de la fertilización puede ser causada por anomalías en los espermatozoides o falta de penetración de la zona pelúcida, un fallo de activación del ovocito o un defecto en el ovocito. Sin embargo, en la mayoría de los casos se producen embriones viables. Por lo tanto, cuando los ciclos fallan, generalmente se debe a la falta de implantación embrionaria. Es conveniente clasificar los muchos factores que intervienen en la implantación del embrión en tres categorías generales: la calidad del embrión, la receptividad endometrial y la eficiencia de la transferencia.⁹

Resultado materno - Las tasas de morbilidad y mortalidad directamente relacionadas con la FIV son bajas. Las complicaciones se deben principalmente a la estimulación hormonal y la recuperación de óvulos, e incluyen síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS), tromboembolismo, infección, sangrado abdominal, torsión anexial, reacción alérgica y complicaciones anestésicas. Si la FIV tiene éxito, la mujer corre el riesgo de morbilidad y mortalidad relacionadas con el embarazo (por ejemplo, preeclampsia / eclampsia, hemorragia, tromboembolismo, sepsis, embolia de líquido amniótico).⁹

Riesgo de cáncer de ovario - El uso de fármacos de fertilidad se ha asociado con neoplasia ovárica, pero los expertos han concluido generalmente que la infertilidad, al reducir el número de embarazos exitosos, es un importante factor de riesgo para el cáncer de ovario y que el tratamiento de la infertilidad no aumenta el riesgo

independientemente. La literatura disponible sobre el riesgo de cáncer de ovario asociado con el tratamiento farmacológico de la fertilidad es tranquilizador pero no definitivo.⁹

Riesgo de cáncer de mama - la FIV no parece aumentar el riesgo a largo plazo de cáncer de mama. En un estudio retrospectivo que evaluó el riesgo de cáncer de mama en más de 19.000 mujeres sometidas a FIV entre 1983 y 1995, seguidas durante una mediana de 21 años, no hubo diferencias en el riesgo de cáncer de mama entre las mujeres tratadas con FIV en comparación con las mujeres en la población general o en comparación con mujeres sometidas a otros tratamientos de fertilidad (índice de incidencia estandarizado uno punto cero uno; IC del 95 por ciento: cero punto noventa y tres a uno punto cero nueve razón de riesgo: uno punto ero uno; IC del 95 por ciento: cero punto ochenta y seis a uno punto diecinueve, respectivamente). Además, no hubo diferencias en la incidencia de cáncer de mama a los 55 años entre la FIV y otros grupos de tratamiento de fertilidad. Este estudio es coherente con las revisiones anteriores que no informaron aumento del riesgo de cáncer de mama, pero se amplía en esas revisiones debido al periodo mucho más largo de seguimiento (duración media del seguimiento de 21 años). Las limitaciones de los datos incluyen que los protocolos de FIV han evolucionado para utilizar cantidades reducidas de gonadotropinas, incluir regímenes con antagonistas de GnRH y típicamente requieren menos ciclos. Por lo tanto, no se sabe hasta qué punto estos resultados del estudio se aplican al tratamiento contemporáneo de FIV. Además, hay datos limitados sobre las mujeres mayores de 60 años. A pesar de estas limitaciones, los resultados son alentadores que no hay un gran aumento en el riesgo de cáncer de mama para las mujeres tratadas con FIV.⁹

Riesgo de trombosis venosa - Se ha observado que las mujeres que conciben después de la FIV tienen un mayor riesgo de tromboembolismo pulmonar y venoso durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, incluso en ausencia de un diagnóstico abierto de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). En un estudio, por ejemplo, el riesgo de embolia pulmonar en el primer trimestre en las mujeres después de la FIV frente a las mujeres con embarazos naturales fue de tres / 10.000 *versus* cero punto cuatro / 10.000 (*hazard ratio* seis punto noventa y siete,

IC del 95 por ciento dos punto veintiuno a 21,96). Estos hallazgos no justifican un cambio en la práctica actual; los resultados deben confirmarse en estudios grandes y cuidadosamente diseñados y los beneficios de la anticoagulación deben equilibrarse con los riesgos en este contexto. Aunque el riesgo absoluto de un evento tromboembólico grave en el primer trimestre es bajo, puede ser prudente hacer que los pacientes conozcan los síntomas del tromboembolismo e informarles que llamen a su proveedor si los síntomas se desarrollan.⁹

Embarazo espontáneo después de la FIV - Embarazo espontáneo después del éxito o fracaso de la FIV no es una ocurrencia rara, especialmente entre las mujeres con buenos factores pronósticos (jóvenes, infertilidad de corta duración, infertilidad inexplicada). Alrededor de una quinta parte de las parejas que quedan embarazadas con FIV posteriormente tienen un embarazo concebido de forma natural.⁹

IV. 1.8.1.2. Inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)

La inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) se refiere a una técnica en la que se inyecta un solo espermatozoide directamente en el citoplasma de un ovocito maduro. Este procedimiento se realiza como parte de un ciclo de fertilización *in vitro* (FIV) y proporciona un método eficaz para ayudar a la fertilización en hombres con parámetros de semen subóptimos o que experimentan bajas tasas o no experimentaron tasas de fertilización después de la FIV convencional.²⁴

ICSI se aplicó por primera vez a los gametos humanos en 1988; se utilizó por primera vez en los casos de fallo de la fertilización después de la FIV estándar o cuando se disponía de pocos espermatozoides. Los primeros embarazos fueron reportados en Bélgica en 1992. Esta técnica ha demostrado consistentemente mayores tasas de fertilización que las técnicas de micromanipulación anterior, y produjo más embriones con mayores tasas de implantación. La capacidad de ICSI para permitir que casi cualquier tipo de espermatozoides pueda fertilizar ovocitos lo ha convertido en el tratamiento más exitoso para la infertilidad masculina. En 2008, la FIV con ICSI comprendía el 64,3 por ciento de los procedimientos de ART en los

Estados Unidos, FIV sin ICSI comprendía el 35,5 por ciento; GIFT, ZIFT, o una combinación de procedimientos representaron el resto.²⁴

Indicaciones:

ICSI está indicado principalmente para el tratamiento de la infertilidad masculina.

También puede ser útil en las siguientes situaciones clínicas:²⁴

1. Fecundación fallida en un ciclo previo de FIV.
2. Pruebas genéticas de embriones preimplantados.
3. Fertilización de ovocitos previamente crioconservados.
4. Maduración *in vitro* de ovocitos.
5. Para el tratamiento de los parámetros límites del semen y los tipos seleccionados de infertilidad femenina, como algunas anomalías morfológicas de los ovocitos y las anomalías de la zona pelúcida.

En parejas con infertilidad del factor masculino, las tasas de fertilización de hasta el 80 por ciento y las tasas de embarazo clínico de hasta el 45 por ciento se observan con ICSI. Sin embargo, el uso de ICSI en parejas sin infertilidad de factor masculino o una de las indicaciones mencionadas anteriormente es menos eficaz que la IVF convencional y no se recomienda.²⁴

Otros usos potenciales para ICSI incluyen parejas VIH discordantes y FIV que involucren ovocitos madurados *in vitro*, ovocitos previamente crioconservados o diagnóstico genético preimplantacional (para asegurar la ausencia de contaminación de ADN extraño de otros espermatozoides).²⁴

Los Comités de Práctica de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) y la Sociedad de Tecnología Reproductiva Asistida (SART) concluyeron que la evidencia existente no apoya el uso de ICSI como un procedimiento rutinario con FIV o para mejorar las tasas de embarazo clínico en parejas con infertilidad inexplicable, bajo rendimiento de ovocitos o avanzada edad materna. Sin embargo, la investigación es necesaria porque la evidencia sugiere que ICSI mejora las tasas de fertilización y reduce el fallo total de la fecundación en comparación con la inseminación convencional en parejas bien definidas con infertilidad inexplicable.²⁴

Recuperación de esperma

Los espermatozoides suelen ser recuperados del semen eyaculado. La recuperación quirúrgica de los espermatozoides de los testículos o el tracto reproductivo en combinación con ICSI es un tratamiento eficaz para los hombres con azoospermia obstructiva o no obstructiva, disfunción eyaculatoria o complicaciones del tratamiento del cáncer. Se requieren habilidades microquirúrgicas limitadas para extraer el esperma epididimal microquirúrgicamente (MESA) o percutáneamente (PESA), o para obtener espermatozoides testiculares a partir de la biopsia (extracción de espermatozoides testicular [TESE]) o aspiración con aguja fina. TESE ha tenido éxito en la obtención de espermatozoides en más del 50 por ciento de los pacientes con azoospermia no obstructiva, incluidos los pacientes con síndrome de Klinefelter. Las tasas de recuperación de esperma son más altas en los pacientes con síndrome de Klinefelter con testosterona sérica cerca del rango de referencia (> 250 ng / dL).²⁴

No hay pruebas suficientes para recomendar una técnica de recuperación de espermatozoides sobre otra. En cuanto a la fuente de esperma, la fecundación, el embarazo y las tasas de nacidos vivos son equivalentes con la obtención de espermatozoides testicular o epididimal en hombres con azoospermia obstructiva; sin embargo, la aspiración epididimal se prefiere, cuando es posible, debido a un menor riesgo de complicaciones.²⁴

La tasa de fertilización después de la ICSI con espermatozoides testiculares en la azoospermia no obstructiva es significativamente menor que en la azoospermia obstructiva, pero las tasas de implante de embarazo y embriones parecen ser similares. Esta reducción en la tasa de embarazo se observó cuando la vasectomía se produjo \geq diez años antes de la recuperación de espermatozoides y puede estar relacionado con la calidad del esperma remoto más pobre de la vasectomía. La calidad de los espermatozoides post-vasectomía puede verse comprometida de tal manera que son menos capaces de lograr un embarazo.²⁴

El esperma se puede obtener del tejido testicular, incluso en los casos de detención espermatogénica o el síndrome de células de Sertoli. La recuperación quirúrgica repetida de los espermatozoides se puede evitar mediante la

crioconservación estándar si se obtiene un número suficiente de espermatozoides, o por crioconservación en una zona pelúcida humana vacía si sólo se dispone de muy pocos o incluso de un único espermatozoide.²⁴

Selección de espermatozoa

Las habilidades de la preparación de los espermatozoides y la capacidad de seleccionar un espermatozoide viable normal para la inyección son factores importantes en el éxito de ICSI. Tienen un papel clave porque la inyección directa de espermatozoides en el ovocito no permite la selección natural, por lo que podría inadvertidamente introducir un genoma paterno defectuoso. Si los espermatozoides utilizados para ICSI tienen exteriormente morfología y motilidad normal, la probabilidad de fertilización y posterior desarrollo embrionario es casi garantizado.²⁴

Motilidad - motilidad deteriorada es el parámetro de semen más asociado con una reducción en la tasa de fertilización ICSI. Dado que el embrión humano deriva su aparato centriolar y su potencial mitótico a partir de los espermatozoides, el uso de espermatozoides con un centriole dañado o anormal puede dar como resultado embriones con severos cortes de escisión o patrones irregulares de escisión. Los espermatozoides inmóviles y los espermatozoides con mal movimiento sin progresión hacia adelante tienen más probabilidades de tener centrosomas defectuosos.²⁴

ADN de esperma - Es importante desarrollar métodos para identificar, seleccionar y aislar espermatozoides con ADN no dañado, ya que altos niveles de daño en el ADN en los espermatozoides se asocian con el deterioro de la fertilización y el fracaso del desarrollo del embrión después de ICSI. La selección de espermatozoides basados en evaluaciones morfológicas finas (p. Ej., Material nuclear normal) puede mejorar la supervivencia del embrión y el resultado del embarazo en parejas con infertilidad masculina para las que ha fallado ICSI con inyección de esperma no seleccionado.²⁴

La selección de espermatozoides para ICSI por el método de unión al ácido hialurónico se basa en la relación entre los receptores de esperma para la zona pelúcida y el ácido hialurónico y la capacidad de espermatozoides maduros

competentes para unirse al ácido hialurónico a través de receptores específicos encontrados en la membrana de plasma en el espermatozoide. Los espermatozoides con madurez disminuida, niveles aumentados de aberraciones cromosómicas o remodelación fallida de la membrana espermatogénica, no se unirán al ácido hialurónico. Los embriólogos seleccionan el espermatozoide más morfológicamente normal mirado a los ojos o mediante características nucleares detectadas por microscopía especializada. La selección de espermatozoides unidos a ácido hialurónico para ICSI puede facilitar la selección de espermatozoides maduros individuales con bajos niveles de aneuploidías cromosómicas y, por tanto, menores tasas de aborto involuntario después de ICSI. Sin embargo, la evidencia limitada de un metanálisis de 2014 de dos ensayos aleatorios sugirió que la selección de espermatozoides con ácido hialurónico vinculante no resulta en mejores tasas de embarazo, tasas de nacimientos vivos, o menores tasas de aborto involuntario.²⁴

Técnica

La técnica para ICSI implica el uso de instrumentos sofisticados y requiere un embriólogo entrenado. Las políticas y procedimientos deben proteger a los gametos de las variaciones y fluctuaciones de temperatura y pH, lo que puede interrumpir los husos y contribuir a la distribución anormal de los cromosomas.²⁴

Microscopio - Se debe utilizar un microscopio invertido con óptica de alta calidad (por ejemplo, *Nomarski* o *Hoffman*) para la visualización más exacta de gametos y microtúbulos, disminuyendo así el daño de los ovocitos al tiempo que se optimizan las tasas de fertilización. Un sistema óptico sofisticado calentado, tal como la microscopía de la polarización, se puede utilizar para supervisar la posición del huso durante la inyección y para reducir el daño del huso durante el procedimiento de ICSI. El microscopio invertido debe estar situado en una mesa antivibración en una zona tranquila del laboratorio y estar equipado con al menos un micromanipulador de alta precisión y sistemas de inyección con microejes que funcionan hidráulicamente por aire o aceite. Los micromanipuladores ofrecen la capacidad de manipular gametos con movimientos precisos a niveles microscópicos.²⁴

Ovocitos - Los ovocitos se obtienen de la pareja femenina de la misma manera que en los procedimientos convencionales de FIV.²⁴

Los oocitos son desnudados de células cúmulos-coronales por exposición a hialuronidasa, y las células residuales son aspiradas suavemente con una pipeta. La exposición excesiva a la hialuronidasa o la manipulación agresiva de los ovocitos para eliminar las células residuales pueden activar no genéticamente los ovocitos o reposicionar el primer cuerpo polar. Los ovocitos se clasifican morfológicamente y sólo los ovocitos en la metafase II que exhiben un primer cuerpo polar extruido distinto se utilizan para la inyección.²⁴

Inyección - Una pipeta de inyección que contiene un espermatozoide inmovilizado es empujada suavemente a través de la zona pelúcida y a través del oolemma hacia el centro del ovocito. Los espermatozoides deben ser entregados con la menor cantidad posible de medio. La presión negativa se utiliza entonces para romper el oolemma, seguido por la aspiración suave del citoplasma. Los efectos de los diferentes métodos de depositar esperma, romper el oolemma, y aspirar el citoplasma para la activación de ovocitos en la fertilización y las tasas de desarrollo embrionario son un área activa de investigación.²⁴

ICSI asistida por láser es un enfoque innovador que se ha utilizado en pacientes con antecedentes de mal resultado ICSI y con limitados oocitos en metafase II. Esta técnica es menos traumática para los ovocitos durante el procedimiento ICSI y ha dado lugar a mejores tasas de fertilización y la calidad del embrión. Una nueva tecnología de inyección ICSI utilizando pipetas piezo-impulsadas se ha aplicado con éxito en una serie de especies de mamíferos. El daño al ovocito se reduce en gran medida porque el inyector utiliza fuerzas de corte ultrasónicas, en lugar de fuerzas de perforación, para penetrar en el oolemma, por lo que prácticamente no hay deformación del ovocito durante la inyección. Esta técnica da como resultado una supervivencia comparativamente alta y tasas de éxito.²⁴

Después de la inyección, los oocitos se cultivan de acuerdo con los protocolos de laboratorio estándar.²⁴

Fertilización

La tasa de fertilización después de ICSI es de aproximadamente 50 a 80 por ciento. Aunque ICSI no garantiza la fertilización, la incidencia de fracaso completo de la fertilización es baja y por lo general ocurre en ciclos con bajo rendimiento de ovocitos.²⁴

El fracaso de la fertilización no es típicamente debido a la no sustitución o expulsión de los espermatozoides del ovocito. Puede ser causada por el fracaso de los ovocitos para someterse a la activación, que suele estar relacionado con la mala calidad de los ovocitos o la inviabilidad del esperma. La maduración citoplasmática y las tasas de fertilización se puede mejorar mediante la ampliación del tiempo de preincubación de ovocitos después de la recuperación y antes de ICSI, por la activación asistida de oocitos, y evitando el uso de eyaculados frescos con globozoospermia, y espermatozoides testiculares con motilidad parcial o no. El procedimiento de fertilización puede causar daño a los ovocitos y degeneración en un ocho a 20 por ciento de los procedimientos; cada laboratorio debe analizar su tasa para determinar si existen problemas técnicos o de estimulación. Los resultados de ICSI también son muy dependientes de la experiencia técnica del embriólogo.²⁴

Pronúcleos - La evaluación de la formación pronuclear después de la ICSI es necesaria para distinguir y separar los ovocitos anormalmente fertilizados de los ovocitos normalmente fertilizados, que poseen dos pronúcleos, macho y hembra, y primero y segundo cuerpos polares. La poliespermia no debería ser un problema ya que solo se introduce un espermatozoide en el ovocito durante la inyección.²⁴

Los óvulos digósicos monospermicos (tripronucleares) y los ovocitos pronucleados simples pueden ocurrir con mayor frecuencia con ICSI. Los oocitos tripronucleares con un cuerpo polar resultan de la no extracción del segundo cuerpo polar y pueden ser una consecuencia del daño o alteración del huso. Los ovocitos pronucleares no son el resultado del desarrollo pronuclear asincrónico, sino más bien un fallo del espermatozoide para descondensar completamente y formar el pronúcleo masculino.²⁴

Cualquier ovocito anormalmente fertilizado derivado de ICSI debe ser descartado y no se considera para la transferencia de embriones.²⁴

Calidad de embriones - Cuando la morfología bruta del embrión y los grados se evaluaron después de ICSI, la calidad precompactación del embrión no parecen ser afectados negativamente por el procedimiento de inyección. Sin embargo, las tasas de implantación embrionaria de precompactación para los embriones derivados de ICSI son inferiores a los embriones derivados de la inseminación *in vitro* convencional, lo que sugiere que los embriones derivados de ICSI tienen un potencial de implantación disminuido. Este potencial disminuido puede deberse a factores paternos o a la naturaleza invasiva de la técnica ICSI.²⁴

La infertilidad del factor masculino reduce significativamente la producción de blastocitos.²⁴

Criopreservación

Los primeros estudios sugirieron un impacto negativo de la ICSI sobre la criosupervivencia, la implantación y las tasas de embarazo en curso; sin embargo, los datos posteriores de programas bien establecidos han demostrado que la supervivencia criogénica de los embriones (superior al 70 por ciento) y el potencial de implantación (superior al 10 por ciento) pueden ser muy exitosos independientemente del origen del espermatozoide, el método de inseminación o la fase de crioconservación.²⁴

Gestación del embarazo

Un estudio ofreció muestreo de vellosidades coriónicas (CVS) o amniocentesis a todos los embarazos después de ICSI. Los pacientes con ICSI tuvieron una tasa significativamente mayor de anomalías estructurales del cariotipo, lo que parecía estar relacionado con una mayor tasa de anomalías cromosómicas en los padres. No hubo evidencia de un mayor riesgo de eventos post-zigóticos conduciendo a una mayor proporción de mosaicismo cromosómico del procedimiento ICSI. Teniendo en cuenta estos hallazgos, las parejas deben ser informadas del riesgo de un cariotipo fetal anormal debido a anomalías cromosómicas heredadas

paternalmente, el fenotipo relativamente benigno de algunas de estas anomalías cromosómicas y los riesgos asociados con los procedimientos invasivos de diagnóstico prenatal para que puedan hacer un consentimiento informado de elección sobre las pruebas prenatales.²⁴

IV.1.8.1.3. Inseminación artificial (IUI)

La inseminación artificial intrauterina (IUI) es un procedimiento en el cual los espermatozoides móviles y concentrados se colocan directamente en la cavidad uterina.²⁵

La inseminación intravaginal es una alternativa a IUI de bajo costo que a veces es usada por las parejas que no pueden tener o eligen evitar el coito vaginal.²⁵

Uso clínico

El uso clínico de la inseminación intrauterina (IUI) se basa en la hipótesis de que la colocación de un gran número de espermatozoides en el tracto reproductivo aumenta la probabilidad de concepción. Los requisitos mínimos para realizar el procedimiento son la ovulación en el ciclo IUI, la permeabilidad de al menos una trompa de Falopio, inseminar con un número adecuado de espermatozoides móviles y la ausencia de infección activa, cervical, intrauterina o pélvica documentada o sospechada.²⁵

Debido a que el coito puede ser evitado, IUI es particularmente útil en parejas con algunos tipos de disfunción sexual severa (p. Ej., Vaginismo severo, disfunción eyaculatoria) o discordantes para el transporte de enfermedades de transmisión sexual (por ejemplo, virus de inmunodeficiencia humana [VIH], hepatitis). Para el factor cervical o la infertilidad leve del factor masculino, IUI permite que el esperma evite factores cervicales potencialmente hostiles, así aumentando el número de esperma que consigue el acceso a la cavidad uterina (y ovocito). Para las mujeres que se someten a la inducción de la ovulación, incluyendo aquellas con infertilidad inexplicada o endometriosis leve o moderada, se cree que las tasas de embarazo son mayores cuando se utiliza IUI como un procedimiento complementario en lugar de un coito natural cronometrado. En estas parejas, IUI se utiliza a menudo como

un nivel intermedio y la intervención rentable antes de proceder a la fertilización *in vitro* (FIV). La tasa de embarazo después de IUI depende de factores masculinos, factores femeninos y factores técnicos.²⁵

Colección y procesamiento de espermias

La inseminación intrauterina (IUI) generalmente se realiza con espermia fresco de la pareja de la mujer.²⁵

Colección de espermia - Pedimos a los hombres que produzcan un espécimen de semen por la mañana después de dos o tres días de abstinencia sexual. El espécimen es producido por la masturbación, idealmente en una habitación privada designada para este propósito en el laboratorio / oficina. El eyaculado completo se recoge en una taza estéril para minimizar el riesgo de infección uterina por contaminantes. Se aconseja evitar los lubricantes, ya que la mayoría son tóxicos para el espermia. Si se necesita un lubricante, le pedimos al cliente que evite el contacto entre el lubricante y el glande.²⁵

Procesamiento del espermia - Es crítico separar el espermia en el eyaculado de secreciones prostáticas ricas en prostaglandinas y líquido seminal, que puede causar cólicos uterinos y, raramente, anafilaxis, cuando se coloca directamente en la cavidad uterina. Además, el procesamiento de espermia maximiza el número de espermatozoides móviles para la inseminación, elimina los desechos celulares y concentra la muestra.²⁵

Dos técnicas comúnmente empleadas para el procesamiento de espermia son el método «*swim up*» y el uso de la «centrifugación por gradiente de densidad». Una revisión sistemática de los ensayos aleatorios que comparan estas dos técnicas no encontró una diferencia estadísticamente significativa en las tasas de embarazo. Sin embargo, el porcentaje de espermatozoides móviles recuperados después del procesamiento es generalmente mayor con la centrifugación por gradiente de densidad que con la técnica de «natación arriba en aguas». Por lo tanto, preferimos este método en hombres con oligo- o astenospermia.²⁵

Se evalúa una pequeña gota de la muestra procesada antes de la inseminación para asegurar que se ha recuperado un número adecuado de espermatozoides en

movimiento. El número mínimo de espermatozoides móviles tras el lavado de IUI es controvertido. Aunque los embarazos de IUI se han producido con un conteo de espermatozoides móvil total post-lavado de menos de cinco millones, un recuento superior de cinco a diez millones se asocia con mayores tasas de embarazo. Un recuento inferior a esto justifica una evaluación adicional y posible tratamiento por un urólogo. Si las muestras tienen consistentemente menos de tres a cinco millones de espermatozoides móviles, las tasas de embarazo serán inferiores al uno por ciento por ciclo. En estos casos, la fecundación *in vitro* (FIV), posiblemente con inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), es el tratamiento adecuado para superar la infertilidad severa de los factores masculinos.²⁵

Momento de la inseminación

El aumento de la hormona luteinizante (LH) puede detectarse en el suero 36 horas antes de la ovulación y en la orina 24 horas antes de la ovulación. El ovocito puede ser fertilizado hasta 24 horas después de la ovulación; los espermatozoides son capaces de fecundación hasta 48 horas después de entrar en el tracto genital femenino. La sincronización de la inseminación intrauterina (IUI) se basa en estas relaciones. También es controvertido realizar una o dos IUIs.²⁵

Ciclos no estimulados - Los procedimientos naturales del ciclo (no estimulados) son los más apropiados para los pacientes con disfunción eyaculatoria, vaginismo o infertilidad del factor cervical. La ovulación debe documentarse antes de continuar con el IUI no estimulado (natural). El método más rentable es el uso de un *kit* de pronóstico de la ovulación. Una vez que el aumento de LH se documenta en la primera orina de la mañana, IUI se realiza al día siguiente.²⁵

Ciclos estimulados - La hiperestimulación ovárica controlada se utiliza comúnmente con IUI para el tratamiento de la infertilidad en parejas con infertilidad inexplicada. El citrato de clomifeno es la terapia de primera línea estándar; si fracasa, el inhibidor de la aromatasa Letrozol, gonadotropinas inyectables, o IVF puede ser el siguiente paso. El Letrozol puede ser preferible a las gonadotropinas debido al menor costo, facilidad de uso y menor riesgo de gestaciones múltiples, particularmente las gestaciones de tripletes o mayor. Los datos sobre el uso de

inhibidores de aromatasa con IUI no son extensos, pero sugieren que el Letrozol produce tasas de embarazo equivalentes como el citrato de clomifeno en combinación con IUI. En un ensayo realizado por la Red de Medicina Reproductiva (RMN) sin IUI, Letrozol fue superior al clomifeno para el tratamiento de la infertilidad anovulatoria en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.²⁵

Procedimiento IUI

Equipo:

1. Espéculo preparado para el espécimen de esperma.
2. Jeringa estéril de un cc con cánula romo.
3. Catéter de inseminación de polietileno desechable.

Preparación del paciente - La identificación adecuada tanto del paciente como de la muestra de esperma en el laboratorio y la clínica es esencial. La profilaxis antibiótica es innecesaria. Yodo povidona no se debe utilizar para limpiar el cuello del útero porque es tóxico para los espermatozoides.²⁵

Técnica:

1. Obtenga eyaculado fresco o congelado para la preparación y procesamiento de la inseminación intrauterina (IUI). Una vez procesado, se debe tener cuidado de mantener la muestra a temperatura corporal hasta la inseminación.
2. El paciente debe desnudarse de la cintura para abajo y acostarse sobre una mesa de exploración en posición de litotomía dorsal con los pies en estribos. Aunque no es obligatorio, considere la posibilidad de pedir a las mujeres con un útero antevertido mantener la vejiga llena para facilitar el enderezamiento del útero. Esto no es útil para las mujeres con útero retrovertido.
3. Abra una jeringa de un cc y extraiga aproximadamente de cero punto tres a cero punto cinco ml de aire.
4. Conecte una aguja estéril romo (por ejemplo, una cánula romo *MONOJECT*).
5. Aspirar el esperma procesado y sus medios de suspensión en la jeringa. Idealmente, el esperma se suspende en un pequeño volumen de medio, no

más de cero punto cinco ml, para evitar la expulsión o reflujo del cuello uterino y las contracciones uterinas después de que se inseminan en el útero.

6. Conecte la jeringa a un catéter de inseminación de polietileno de 18 cm. Existen dos tipos de catéteres: (1) catéteres de una sola vaina relativamente rígidos (rectos o con una curva preformada) que no pueden doblarse y (2) catéteres de doble vaina con una vaina flexible externa que mantendrá una curva y un catéter interno muy suave. En un metanálisis de 2010 de seis ensayos aleatorios, el embarazo y las tasas de nacidos vivos fueron los mismos para los catéteres flexibles y rígidos. Sin embargo, otros factores deben ser considerados. Preferimos un catéter flexible blando, ya que puede ser formado para acomodar la curva del útero del paciente y es menos traumático para el endometrio. Se puede usar un hilo interno o un estilete rígido con la funda externa para IUIs difíciles. Si es difícil pasar el catéter IUI, la ecografía transabdominal con el paciente que tiene una vejiga llena puede ser útil. Los catéteres más rígidos son más fáciles de insertar en la cavidad uterina porque no se doblan, pero son más incómodos para el paciente y más traumáticos para el endometrio, y por lo tanto asociados con más sangrado vaginal.
7. Insertar el espéculo para obtener una visualización adecuada del cuello uterino.
8. Sin tocar el extremo del catéter que entrará en la cavidad uterina estéril, inserte el catéter a través del orificio cervical, a través del canal endocervical, y en el útero a una profundidad de aproximadamente seis a seis punto cinco cm. Trate de no dejar que el catéter toque el fondo uterino, ya que esto causará calambres y, en algunos casos, alteración del endometrio y sangrado, que es tóxico para el desarrollo del embrión. Si se encuentra dificultad con la inserción del catéter, puede ser útil el uso de un estilete rígido o guía de ecografía abdominal.
9. Inyectar el esperma y retirar lentamente el catéter.
10. Los espermatozoides estarán presentes en las trompas de Falopio cinco minutos después de la inseminación. Hacemos que nuestros pacientes

descansen en posición supina o reversa de *Trendelenburg* durante diez minutos después de la inyección de esperma. Aunque sólo se dispone de datos limitados sobre si el reposo tiene algún valor para mejorar las tasas de fertilización del embarazo, un ensayo aleatorizado informó tasas de embarazo más altas en los pacientes en reposo en comparación con los que fueron inmediatamente post-IUI móvil (tasa de embarazo 16/55 [25 por ciento] *versus* 4/40 [10 por ciento]). Psicológicamente, los pacientes a menudo se tranquilizan por un período de descanso después del procedimiento.

Cuidado post-procedimiento - El paciente puede reanudar sus actividades normales después de la inseminación. Mayor humedad después del procedimiento se debe a moco cervical blando y acuoso, no significa que el espécimen de esperma ha fluido hacia fuera; los pacientes deben ser tranquilizados sobre esto. Puede haber cólicos o molestias abdominales; sugerimos acetaminofén si el paciente solicita tratamiento. También puede ocurrir sangrado o manchado.²⁵

Los pacientes pueden tener relaciones sexuales después de IUI si así lo desean. Una prueba de embarazo urinario o de suero se realiza dos semanas después de IUI. Si el paciente ha recibido gonadotropina coriónica humana (hCG) para el desencadenamiento ovulatorio, es importante informar al paciente de que una prueba de embarazo urinario o de suero puede permanecer positiva hasta 12 días después de la inyección.²⁵

Complicaciones de IUI

La infección del tracto genital superior es una complicación potencial poco frecuente.²⁵

No está claro si el riesgo de embarazo ectópico es mayor en comparación con las mujeres con factores de riesgo similares para el embarazo ectópico que quedan embarazadas sin inseminación intrauterina (IUI).²⁵

El síndrome de hiperestimulación ovárica es una complicación de la inducción de la ovulación, pero por lo general sólo se observa en los ciclos de gonadotropina exógena después de la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG)

o después de la administración del agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH); rara vez ocurre en mujeres tratadas con citrato de clomifeno.²⁵

El riesgo de gestación múltiple, especialmente la gestación múltiple de alto orden, se incrementa significativamente con IUI después de la superovulación inducida por gonadotropinas. El riesgo es mucho menor con el citrato de clomifeno.²⁵

Número de ciclos IUI

Las tasas de embarazo son significativamente más bajas después del tercer ciclo IUI, independientemente del método de inducción de la ovulación. En ese momento, generalmente pasamos a un tratamiento más agresivo. Las directrices europeas (Dinamarca, Inglaterra, País de Gales, Francia, Países Bajos) sugieren de tres a seis IUIs, dependiendo de la causa de la infertilidad.²⁵

B. Infertilidad del factor tubárico y adhesiones

Ofrecemos la reconstrucción quirúrgica a pacientes jóvenes con obstrucción tubárica distal o proximal bilateral que tienen acceso limitado a FIV.²³

Para las mujeres con enfermedad tubárica grave (hidrosalpinx bilateral, oclusión proximal y distal, adherencias extensas) y para las mujeres mayores, recomendamos la FIV como enfoque inicial porque es poco probable que la cirugía tubárica tenga éxito en estos pacientes. Los hidrosalpingos deben eliminarse antes de la FIV para optimizar los resultados.²³

La oclusión unilateral de trompas proximales puede ser tratada médicamente inicialmente con hiperestimulación ovárica controlada.²³

Procedimientos para mejorar la permeabilidad de las trompas

Obstrucción distal - La cirugía para el tratamiento de la infertilidad del factor tubárico es más exitosa en mujeres con obstrucción tubal distal. La fimbrioplastia, la lisis de las adherencias fimbriales o la dilatación de las estenosis fimbriales, y la neosalpingostomía, la creación de una nueva abertura tubaria en un tubo distalmente ocluido, se pueden realizar mediante laparotomía o laparoscopia.²³

Obstrucción proximal - La oclusión proximal de las trompas puede ser tratada con cateterismo tubario histeroscópico o fluoroscópico o con anastomosis tubocornual por laparotomía (un abordaje laparoscópico es posible, pero requiere experiencia significativa).²³

La cirugía reconstructiva para la oclusión proximal de las trompas no es muy eficaz y el riesgo de embarazo ectópico posterior es alto (tan alto como 20 por ciento). Por lo tanto, la FIV es preferible, si está disponible.²³

Fertilización *in vitro* - La FIV es un método probado de tratamiento de la infertilidad de los factores tubáricos y tiene las siguientes ventajas y desventajas en comparación con la reconstrucción tubárica.²³

Ventajas:

1. Mejor tasa de éxito por ciclo que otros tratamientos de fertilidad.
2. Menos invasión quirúrgica que la cirugía de trompas.
3. Puede superar otros factores de subfertilidad, si están presentes (por ejemplo, factor masculino, factor cervical, disminución de la reserva ovárica).
4. El sitio y la extensión del daño de las trompas no son importantes para el resultado.

Salpingectomía para hidrosalpingo - Hay evidencia de ensayos aleatorios que la salpingectomía laparoscópica en mujeres con hidrosalpinges mejora los resultados del tratamiento de FIV en comparación con ninguna intervención quirúrgica. La mejoría en el embarazo y las tasas de nacidos vivos es probablemente debido a la eliminación de una fuente de sustancias embriotóxicas o líquido en el útero que interrumpe la implantación.²³

C. Endometriosis

El tratamiento de la subfertilidad en mujeres con endometriosis se aborda mediante la identificación y el tratamiento de las causas reversibles de la infertilidad seguida de la aplicación secuencial de diversas terapias: resección quirúrgica de la endometriosis, inducción de la ovulación más inseminación intrauterina y tecnologías de reproducción asistida.²³

D. Infertilidad del factor uterino

Leiomioma - La relación entre leiomiomas e infertilidad es polémica. En general, los mejores candidatos para la miomectomía son las mujeres con un fibroma submucoso o un fibroma intramural que deforma la cavidad uterina.²³

Sinequias, septos, anomalías congénitas - Sinequias intrauterinas y septos pueden ser causas uterinas de infertilidad (particularmente pérdida recurrente del embarazo) que pueden ser quirúrgicamente corregibles mediante resección histeroscópica.²³

Pólipos endometriales - La polipectomía puede mejorar la fertilidad en las mujeres subfértiles con pólipos endometriales asintomáticos.²³

Defecto de la fase luteal - No hay consenso sobre la definición científica del defecto de la fase lútea. En el pasado, se ha definido como un retraso en la maduración epitelial del endometrio, determinado por el análisis histológico de una biopsia endometrial luteal cronometrada. Sin embargo, existe una buena evidencia de que este no es un concepto válido porque las mujeres fértiles tienen una mayor prevalencia de maduración endometrial anormal que las mujeres infértiles, cuestionando así la asociación entre defecto de fase lútea e infertilidad. Un comité de 2015 de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva concluyó que el defecto de fase lútea como una entidad independiente que da lugar a infertilidad no se ha demostrado.²³

E. Infertilidad del factor cervical

La infertilidad del factor cervical es mejor tratada por IUI para evitar factores cervicales (p. Ej., Moco escaso o anormal que puede afectar la fertilidad). La FIV es la siguiente opción para los pacientes con infertilidad cervical que no pueden concebir con IUI.²³

F. Tratamiento de infertilidad inexplicable o esterilidad sin causa aparente (ESCA):

Un enfoque común es comenzar con tratamientos que consumen pocos recursos y son dirigidos por el paciente (por ejemplo, cambios en el estilo de vida o coito cronometrado) y luego se mueven secuencialmente a tratamientos que requieren

recursos proporcionalmente mayores (clomifeno citrato [CC] más inseminación intrauterina [IUI]. Y finalmente a las intervenciones de alto recurso (inyecciones de gonadotropina más IUI, fertilización *in vitro* [FIV]). El abordaje del tratamiento debe ser individualizado para cada pareja. En general, si un tratamiento específico de fertilidad no da lugar al embarazo después de tres ciclos, se deben considerar tratamientos alternativos. ¹⁸

Futuras opciones de tratamiento en desarrollo incluyen el análisis genético del endometrio y el análisis de micro-matriz de ADN y la próxima generación de secuenciación del blastocisto. ¹⁸

IV.1.8.2. Tratamiento para infertilidad masculina

Hay cuatro causas principales de infertilidad masculina: ²⁶

1. Enfermedad hipotalámica / hipofisaria (hipogonadismo secundario) - uno a dos por ciento.
2. Enfermedad testicular (fracaso de la espermatogénesis primaria e hipogonadismo) - 30 a 40 por ciento.
3. Defectos posttesticulares (trastornos del transporte de los espermatozoides)- diez a 20 por ciento.
4. No Clasificable - 40 a 50 por ciento

Los métodos actuales de terapia se dividen arbitrariamente en las siguientes categorías: ningún tratamiento disponible, tratamiento específico, tratamiento de la eficacia incierta, tratamiento empírico y tratamiento mediante técnicas de reproducción asistida (ART). ²⁶

A. Tratamiento disponible limitado

Hay una variedad de causas de infertilidad irreversible para las cuales no hay terapia disponible. Como ejemplo, no hay terapia conocida que estimule la producción de esperma cuando los túbulos seminíferos se han dañado severamente. Las condiciones que a menudo se asocian con un daño tan grave son

el síndrome de Klinefelter, las microdeleciones del cromosoma Y, el síndrome de células de Sertoli solamente y la infertilidad idiopática asociada con azoospermia.²⁶

Una excepción a esta generalización son los hombres con azoospermia que antes se pensaba que no eran tratables como se determina por la ausencia persistente de cualquier espermatozoide en el eyaculado, pero que tienen espermatozoides que se puede extraer de los túbulos seminíferos de los testículos. Si se encuentran espermatozoides maduros o espermátides en la biopsia testicular, pueden ser recuperados y utilizados para fertilizar ovocitos *in vitro*, resultando en embarazos en el compañero usando técnicas de reproducción asistida (ART).²⁶

En algunos casos, la fertilidad exitosa se ha logrado en pacientes con síndrome de Klinefelter y síndrome de células de Sertoli sólo con la recuperación de espermatozoides testiculares y la inyección de espermatozoides intracitoplásmico (ICSI). Sin embargo, hay importantes implicaciones genéticas de estos procedimientos.²⁶

B. Tratamiento específico disponible

El tratamiento endocrino específico está disponible solamente para los hombres cuya infertilidad es el resultado del hipogonadismo hipogonadotrópico.²⁶

Hipogonadismo hipogonadotrópico debido a hiperprolactinemia - el hipogonadismo puede ser corregido a menudo y la fertilidad restaurada disminuyendo la concentración sérica de prolactina.²⁶

1. Si la hiperprolactinemia es el resultado de un medicamento, debe interrumpirse, si es posible.
2. Si la hiperprolactinemia es el resultado de un adenoma lactotrófico, el adenoma debe tratarse con un agonista dopaminérgico, como cabergolina o bromocriptina. La espermatogénesis normal dura tres meses. Como resultado, la restauración de un recuento normal de espermatozoides normalmente no ocurre durante al menos tres a seis meses o más después de que las concentraciones séricas de prolactina y testosterona han vuelto a la normalidad. En algunos pacientes que tienen un macroadenoma de lactotrofismo, el hipogonadismo hipogonadotrópico parece ser el resultado

de un daño permanente a las células gonadotróficas por el efecto de masa del adenoma. Bajar la concentración de prolactina en suero y reducir el adenoma en este contexto puede no ser suficiente para aumentar la concentración de testosterona y el recuento de espermatozoides. Por lo tanto, si la concentración sérica de testosterona no aumenta a la normalidad dentro de los seis meses después de que la prolactina sérica se reduzca a la normalidad, el tratamiento con gonadotropina debe ser instituido si se desea la fertilidad.

Hipogonadismo hipogonadotrópico debido a otras causas - Los hombres que tienen hipogonadismo hipogonadotrópico debido a enfermedades hipotalámicas o hipofisarias pueden ser tratados con gonadotropinas, pero sólo los hombres que tienen hipogonadismo hipogonadotrópico debido a enfermedad hipotalámica pueden ser tratados con hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).²⁶

1. Tratamiento con gonadotropina - El tratamiento se inicia con gonadotropina coriónica humana (hCG), 1500 a 2000 UI tres veces por semana, por vía subcutánea o intramuscular, durante al menos seis meses. La hCG tiene la actividad biológica de la hormona luteinizante. La dosis de hCG debe ajustarse hacia arriba de acuerdo con los síntomas de hipogonadismo, concentraciones séricas de testosterona y parámetros de semen. Algunos pacientes con estados hipogonadotrópicos adquiridos pueden ser estimulados con hCG sola para producir suficiente esperma. Si después de seis a nueve meses el paciente permanece azoospermico o severamente oligospermico, debe agregarse gonadotropina menopáusica humana (hMG) o hormona folículo estimulante recombinante (FSH). Este tema se discute en detalle en otro lugar.
2. Tratamiento pulsátil de GnRH - El tratamiento pulsátil subcutáneo o intravenoso con GnRH también se ha utilizado con éxito para tratar pacientes con deficiencia de gonadotropina. GnRH tiene que ser entregado en pulsos usando una bomba portable conectada con un catéter y una aguja por muchos meses o años; la mayoría de los pacientes encuentran inconveniente usar la terapia con GnRH durante tanto tiempo.

C. Tratamiento de la eficacia incierta

Los tratamientos para las siguientes condiciones tienen cierto fundamento, pero la evidencia de la eficacia de estos tratamientos puede no ser concluyente.²⁶

Infecciones genitales - Los hombres infértiles rara vez presentan síntomas o signos de infecciones agudas de genitales o prostatitis, pero a veces se les diagnostica infecciones del tracto urogenital por la presencia de leucocitos aumentados en el semen.²⁶

Un papel patógeno parece posible porque la presencia de leucocitos puede disminuir la capacidad funcional del espermatozoides por la liberación de especies reactivas del oxígeno.²⁶

A pesar de la ausencia de síntomas, normalmente tratamos a pacientes que tienen leucospermia, incluso si el cultivo es negativo, con al menos un curso de diez días de antibióticos como eritromicina o trimetoprim-sulfametoxazol o una quinolona. Un segundo curso de la terapia se da generalmente si los leucocitos persisten en el semen después de antibióticos. Sin embargo, los malos resultados de este régimen hacen que sea difícil demostrar una relación causal entre las infecciones genitales y la infertilidad masculina. Excepciones son pacientes con antecedentes de gonorrea genital, tuberculosis y otras enfermedades específicas de transmisión sexual que conducen a la obstrucción del tracto genital en el epidídimo y el conducto deferente.²⁶

Autoinmunidad del espermatozoides - La autoinmunidad del espermatozoides es diagnosticada por la presencia de anticuerpos espermáticos en la superficie del espermatozoides o en el líquido seminal mediante la prueba *immunobead* o la reacción antiglobulina mixta. Se han utilizado glucocorticoides en estos pacientes. Sin embargo, muchos pacientes no pueden tolerar este régimen debido a los efectos adversos de la dosis alta de corticosteroides. Como resultado, la mayoría de las parejas prefieren probar una técnica de reproducción asistida (ART).²⁶

Eyacuación retrógrada - La eyacuación retrógrada, tal como se observa en los trastornos neuropáticos, incluyendo la cirugía del tracto urogenital, la denervación simpática y la diabetes, puede ser tratada con inseminación intrauterina (IUI),

utilizando los espermatozoides del compañero recogido después de la alcalinización de la orina y lavado extenso del esperma . Alternativamente, los espermatozoides lavados pueden usarse para procedimientos de fertilización *in vitro* (IVF) o ICSI. ²⁶

Varicocele - Aunque la presencia de varicocele puede asociarse con parámetros normales de semen y fertilidad normal, la mayoría de los hombres con varicocele e infertilidad presunta tienen parámetros anormales de semen, incluyendo baja concentración de espermatozoides y morfología anormal de los espermatozoides. La relación causal entre el varicocele y la infertilidad masculina se ha atribuido al aumento de la temperatura testicular, la eliminación tardía de endógenos derivados de los materiales tóxicos y metabolitos, la hipoxia y la estasis. Sin embargo, los datos sobre la eficacia de la reparación del varicocele para mejorar la fertilidad son conflictivos y no recomendamos la reparación rutinaria de varicocele en parejas subfértiles. ²⁶

Obstrucción del epidídimo o del conducto eyaculador - Tanto la cirugía como las técnicas de reproducción asistida pueden ser beneficiosas en estos pacientes. La azoospermia debida a obstrucción en el epidídimo puede tratarse mediante anastomosis microquirúrgica de extremo a extremo del conducto epididimario al conducto epididimario o al conducto vascular. ²⁶

Los resultados son mejores cuando la azoospermia obstructiva se debe a la vasectomía. ²⁶

Los espermatozoides obtenidos por aspiración microquirúrgica a partir del epidídimo (MESA) o de los testículos por biopsia o aspiración con aguja final se pueden utilizar con huevos aspirados de la pareja femenina para FIV o ICSI. ²⁷

En contraste, para la obstrucción debida a lesiones epididimales distintas a vasectomía, los resultados de la anastomosis quirúrgica no son tan buenos como los de la recuperación de espermatozoides y la ICSI. ²⁶

Ausencia bilateral congénita del conducto deferente - Debido a que los pacientes que tienen ausencia congénita bilateral de los conductos deferentes pueden tener mutaciones genéticas comúnmente presentes en la fibrosis quística, la posibilidad de que puedan tener progenie utilizando ART significa que su descendencia podría tener fibrosis quística. Por lo tanto, tales hombres y sus parejas que están

considerando estas técnicas para lograr el embarazo deben tener pruebas genéticas y asesoramiento. El tamizaje de la pareja puede ser más rentable que el cribado del paciente porque si es negativo, el riesgo de que su progenie tenga fibrosis quística o ausencia bilateral congénita del conducto deferente es menos de uno en 1500.²⁶

D. Terapia empírica

Muchos tratamientos se han utilizado empíricamente para la infertilidad masculina, incluyendo citrato de clomifeno, inhibidores de la aromatasa y otras hormonas, vitaminas y calicreína. Sin embargo, no se ha demostrado que los ensayos clínicos de citrato de clomifeno aleatorio y hormona estimulante folicular recombinante humana (r-hFSH) sean clínicamente eficaces en oligospermia idiopática o azoospermia, aunque los datos emergentes sugieren que el clomifeno y los inhibidores de la aromatasa pueden tener algún beneficio.²⁶

La razón para dar clomifeno e inhibidores de la aromatasa es aumentar la secreción endógena de la hormona luteinizante (LH), la hormona folículo-estimulante (FSH) y la testosterona mediante el bloqueo de la retroalimentación negativa de los estrógenos en el eje hipotálamo pituitario.²⁶

Otra recomendación que a menudo se ha hecho a los hombres infértiles es usar calzoncillos *boxer* en lugar de estilo *jockey* y no tomar duchas o baños calientes. La razón es que el aumento de la temperatura escrotal puede perjudicar la espermatogénesis; se ha demostrado que los aumentos moderados de la temperatura escrotal acelera notablemente la apoptosis de las células germinales en animales. Sin embargo, un estudio de hombres que llevaban a los pantaloncillos atléticos apretados alineados con el poliéster durante 12 meses encontró un aumento ligero en temperatura del escrotal pero ninguna deterioración en calidad del semen. El uso de ropa interior ordinaria breve no tuvo ningún efecto sobre la temperatura escrotal en comparación con la ropa interior de estilo boxeador. Del mismo modo, se encontró que no hay cambio en los parámetros del semen en los hombres que toman saunas frecuentes o baños calientes.²⁶

E. Técnicas de reproducción asistida

Las técnicas de reproducción asistida (ART) se utilizan comúnmente para el tratamiento de la pareja femenina de hombres con oligospermia moderada o grave y azoospermia.²⁶

F. Tratamientos potenciales en el futuro

El trasplante de células germinales o cultivos de células madre testiculares puede convertirse en un tratamiento para la infertilidad masculina y para las enfermedades genéticas en los hombres que pueden ser corregidos y erradicados en las líneas de células germinales. Esta posibilidad plantea serios problemas éticos, sociales y morales.²⁶

Otros posibles desarrollos futuros incluyen métodos de diagnóstico precoz de las causas subyacentes de la infertilidad masculina, prevención de la infertilidad con diagnóstico precoz y tratamiento de infecciones genitales transmitidas sexualmente, e identificación y evitación de toxinas ambientales y medicamentos que pueden afectar negativamente la función reproductiva.²⁶

IV.2. Embarazo temprano

El diagnóstico de embarazo temprano se basa principalmente en la evaluación de laboratorio de gonadotropina coriónica humana (hCG) en orina o sangre. La historia y el examen físico no son métodos altamente sensibles para el diagnóstico precoz, pero el conocimiento de los hallazgos característicos de un embarazo normal puede ser útil para alertar al clínico sobre la posibilidad de un embarazo anormal, como el embarazo ectópico o la presencia de trastornos coexistentes.²⁷

IV.2. Manifestaciones clínicas de embarazo temprano

Signos y síntomas - Amenorrea es el signo cardinal de embarazo temprano. La sospecha clínica aumenta si también informa cualquier actividad sexual sin usar anticonceptivos o con un uso inconsistente de la anticoncepción. Incluso las mujeres que informan un uso consistente de la anticoncepción pueden quedar embarazadas

debido a problemas de los usuarios y porque ningún método es 100 por ciento efectivo.²⁷

Los signos y síntomas más comunes del embarazo temprano son:²⁷

1. Amenorrea.
2. Náusea con o sin vómito.
3. Aumento y sensibilidad de los senos.
4. Mayor frecuencia de micción sin disuria.
5. Fatiga.

Otros signos y síntomas incluyen:²⁷

1. Cólicos / malestar uterinos leves sin sangrado.
2. Hinchazón abdominal.
3. Estreñimiento
4. Acidez estomacal.
5. Congestión nasal.
6. Falta de aliento.
7. Deseos y aversiones alimenticias.
8. Cambios en el estado de ánimo.
9. Aturdimiento.
10. Angiomas de araña.
11. Eritema palmar
12. Aumento de la pigmentación de la piel (cara, línea alba, areola).

Hallazgos en el examen físico

El útero está agrandado y globular, aumentando de tamaño aproximadamente un cm por semana después de cuatro semanas de gestación. El útero permanece un órgano pélvico hasta aproximadamente 12 semanas de gestación, cuando es suficientemente grande para palpar abdominalmente justo por encima de la sínfisis del pubis, a menos que la mujer sea obesa. A las 16 semanas, el fondo uterino es palpable a medio camino entre la sínfisis del pubis y el ombligo.²⁷

El cuello del útero y el útero se suavizan, comenzando a las seis semanas de gestación. Las membranas mucosas de la vulva, la vagina y el cuello uterino se congestión, comenzando a las ocho a 12 semanas de gestación.²⁷

Los pechos se vuelven más llenos y tiernos. La areola se oscurece y las venas bajo la piel del seno se vuelven más visibles.²⁷

La actividad fetal del corazón suele detectarse mediante dispositivos Doppler manuales entre las diez y 12 semanas de gestación ya veces más temprano si la mujer es delgada y el médico es persistente.²⁷

Descubrimientos de laboratorio

Gonadotropina coriónica humana - La detección de la gonadotropina coriónica humana (hCG) en la sangre o la orina es la base de todas las pruebas de embarazo. HCG se secreta en la circulación materna después de la implantación, que ocurre seis a 12 días después de la ovulación. La implantación tardía se ha asociado con un mayor riesgo de pérdida del embarazo.²⁷

La concentración de hCG se duplica cada 29 a 53 horas durante los primeros 30 días después de la implantación de un embarazo intrauterino viable; Un aumento más lento es sugestivo de un embarazo anormal (por ejemplo, ectópico, muerte embrionaria temprana).²⁷

La concentración de hCG alcanza un máximo de ocho a diez semanas de gestación, con un promedio de 60.000 a 90.000 UI / L en ese momento, pero nuevamente el rango de lo normal es bastante amplio (5000 a 150.000 UI / L o más); por lo tanto, los niveles de hCG no son útiles para estimar la edad gestacional, excepto en las primeras a tres semanas después de la concepción. En las próximas diez semanas, los niveles de hCG disminuyen, alcanzando una concentración mediana de aproximadamente 12.000 UI / L a las 20 semanas, de nuevo con una amplia gama de normal: 2000 a 50.000 UI / L o más. La concentración de HCG se mantiene relativamente constante desde aproximadamente la semana 20 hasta el término.²⁷

Un cambio de importancia diagnóstica es un aumento en el recuento de neutrófilos, que comienza en el segundo mes de embarazo y no debe ser confundido con la leucocitosis asociada con inflamación / infección.²⁷

Examen de ultrasonido - En el examen de ultrasonido transvaginal, un saco gestacional o colección de líquido intrauterino compatible con el embarazo suele ser visible a las cuatro punto cinco semanas de gestación (tres a cuatro semanas después de la ovulación). El saco vitelino aparece entre cinco y seis semanas y permanece hasta aproximadamente diez semanas; un polo fetal con actividad cardíaca se detecta por primera vez a las cinco punto cinco a seis semanas. Estas estructuras se observan un poco más tarde con el abordaje transabdominal.²⁷

Diagnóstico

El diagnóstico de embarazo se basa en la presencia de cualquiera de los siguientes:²⁷

1. Detección de gonadotropina coriónica humana (hCG) en sangre u orina.
2. Identificación del embarazo mediante ecografía.
3. Identificación de la actividad cardíaca fetal por ecografía Doppler.

Detección de hCG - Cuando una prueba de embarazo se convierte en positivo (el número de días después del último período menstrual [LMP]) depende de varios factores, incluyendo:²⁷

1. La longitud del ciclo, que varía debido a que la longitud de la fase folicular, y por lo tanto el momento de la ovulación, varía de tres a cinco días o más de ciclo a ciclo.
2. La sensibilidad del ensayo de hCG (es decir, umbral para una prueba positiva).
3. La combinación del ensayo de hCG de anticuerpos contra las isoformas de hCG.

La ovulación puede ocurrir tan pronto como ocho días después del primer día de la última menstruación; en estos pacientes, hCG se ha detectado en la orina en el día 16 del ciclo. HCG se ha detectado en el suero de seis a ocho días después del

día presunto de la concepción. Sin embargo, las pruebas de embarazo tienen más probabilidades de ser positivas en el momento del período esperado.²⁷

Tipos de pruebas de embarazo

Prueba de embarazo en suero - En la práctica clínica, el método más sensible para detectar hCG en el embarazo temprano es una prueba de embarazo en suero. Las pruebas cualitativas de embarazo en suero típicamente detectan niveles de hCG de cinco a diez UI / L, mientras que una alta sensibilidad en un ensayo cuantitativo de beta-hCG puede medir valores tan bajos de hCG como uno a dos UI / L. Por el contrario, la prueba de embarazo en orina es menos sensible, detectando hCG comenzando a un nivel de 20 a 50 UI / L. La concentración media de hCG es mayor en el suero que en la orina; por lo tanto, a principios del embarazo, una prueba de embarazo de suero puede ser positiva, mientras que la prueba de embarazo de orina sigue siendo negativa.²⁷

Prueba de embarazo en orina - Las pruebas estándar de embarazo de orina utilizadas en la práctica clínica tienen un umbral de hCG en la orina de 20 a 50 UI / L. Una muestra de orina al azar se puede utilizar para la prueba porque la producción de hCG no es circadiana y una baja densidad de orina específica no parece alterar la sensibilidad de la detección de hCG, a menos que la prueba utilizada tiene un alto umbral de positividad a hCG o la muestra de orina es extremadamente diluida.²⁷

IV.2.1. Embarazo evolutivo

Es un embarazo intrauterino mayor de 13 semanas de gestación cuando hay presencia de saco gestacional más embrión con actividad cardíaca presente, lo cual se asocia hasta un 97 por ciento de embarazo exitoso y una tasa de aborto de tres a cinco por ciento.²⁸

IV.2.2. Embarazo subclínico

Es el incremento de hCG en suero y orina a las dos semanas de la concepción (28 días post Fecha Ultima Menstruación) con valores de hCG que alcanzan alrededor de 10 a 100 mUI/ml y luego caen.²⁸

IV.2.3. Aborto clínico

La presencia de un embrión de más de seis mm de longitud céfalo-caudal con ausencia de actividad cardiaca puede denominarse como: aborto o embarazo no evolutivo.²⁹

V. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variables	Definición	Indicador	Escala
Prueba de embarazo	Es una prueba que mide la gonadotropina coriónica humana (GCH) en la sangre o en orina.	Positivo. Negativo.	Ordinal
Eficacia	Es el resultado de la realización de los procedimientos de reproducción asistida.	Embarazo evolutivo. Embarazo subclínico. Aborto clínico.	Ordinal
Tipo de tratamientos de reproducción asistida	Conjunto de tratamientos médicos y técnicas que facilitan el embarazo cuando éste no se consigue de forma natural.	IUI FIV convencional. ICSI	Ordinal
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la realización del estudio.	Años cumplidos.	Numérica
IMC	Es la razón que asocia la masa y la talla de un individuo, también es conocida como índice de Quetelet.	<18.4 18.5-24.9 25-29.9 ≥30	Razón
Tipo de infertilidad	Es la razón por la cual se produce la incapacidad de concebir o llevar un embarazo a término debido a uno o más trastornos.	Infertilidad: Primaria. Secundaria. Femenina. Masculina. Inexplicable/idiopática.	Ordinal

Ovocito	Son las células sexuales o gametos femeninos.	Propio. Donado.	Ordinal
Semen	Fluido espeso y de color blanquecino compuesto por un líquido en el que se encuentran en suspensión los espermatozoides.	Propio. Donado.	Ordinal
Embriones	El embrión es la etapa inicial del desarrollo de un ser vivo mientras se encuentra en el útero de la madre hasta el final de la octava semana desde la concepción (fecundación).	Frescos. Congelados.	Ordinal
Intentos	Número de veces en que una pareja se somete a cualquiera de las técnicas de reproducción asistida.	Número de intentos.	Nominal
Comorbilidad	La presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario	Enfermedad descrita.	Ordinal
Número de embriones transferidos	Cantidad de embriones depositados en el útero.	Óvulos depositados.	Nominal
Tiempo de infertilidad	Período de tiempo que transcurre desde la realización del diagnóstico de infertilidad hasta que se produce un embarazo evolutivo.	Años o meses infértiles.	Nominal

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

VI.1. Tipo de estudio

Es un estudio observacional, descriptivo y transversal de recolección prospectiva de datos que se llevó a cabo en dos centros médicos privados de la ciudad de Santo Domingo, donde se determinó la eficacia de los tratamientos de fertilidad en un periodo comprendido entre Agosto del año 2016 y Julio del año 2017. (Ver anexo IX.1. Cronograma).

VI.2. Área de estudio

El estudio se realizó en la Unidad de Esterilidad y Fertilización *In Vitro* de la San Rafael (UEFIV) y en el Centro de Reproducción Asistida FERTILAM. El primero, delimitado, al Norte por la avenida Bolívar; al Sur, por la calle Santiago; al Oeste, por la avenida Doctor Delgado; al Este, por la calle García Godoy. El segundo está delimitado al Norte, por la calle Manuel E. Perdomo; al Sur, por la Avenida Ortega y Gasset; al Este, por la calle Fantino Falco.



Mapa cartográfico



Imagen satelital

VI.3. Población

El universo estuvo compuesto por 225 pacientes, que fueron los usuarios que acudieron a las unidades de fertilidad de los dos centros privados estudiados de la ciudad de Santo Domingo a lo largo del período de estudio en busca de tratamiento.

VI.4. Muestra

Esta estuvo conformada por 76 pacientes; todos los usuarios dominicanos que acudieron a las unidades de fertilidad de dos centros privados estudiados de la ciudad de Santo Domingo, que se sometieron a los tratamientos de Inseminación Artificial, Fertilización *In Vitro* convencional y la Inyección Intracitoplasmática de espermatozoide o ICSI y que también cumplieron con los criterios de inclusión propuestos en todo el período de estudio.

VI.5. Criterios

VI.5.1. De inclusión:

1. Usuarios infértiles que solicitaron asistencia dentro del periodo de Agosto 2016 a Julio 2017 en la Unidad de Esterilidad y Fertilización *In Vitro* de la San Rafael (UEFIV) y en el Centro de Reproducción Asistida FERTILAM.
2. Usuarios infértiles que asistieron a los centros de estudio y que completaron los estudios diagnósticos pertinentes antes de iniciar el tratamiento.
3. Usuarios que completaron su esquema de tratamiento hormonal.
4. Usuarios que firmaron el consentimiento informado.

VI.5.2. De exclusión:

1. Usuarios infértiles que se rehusaron realizarse todos los estudios diagnósticos pertinentes antes de iniciar el tratamiento.
2. Usuarios infértiles cuyo tratamiento fue distinto a los métodos de reproducción asistida evaluados en este estudio (IUI, FIV, ISCI).
3. Usuarios infértiles que rehusaron firmar el consentimiento informado.
4. Usuarios que no fueran dominicanos.

VI.6. Instrumento de recolección de la información

Para la recolección de los datos se utilizó un formulario creado por las autoras, que se llenó a todo lo largo del proceso, para obtener datos específicos, junto con la retroalimentación de los especialistas. Estos incluyeron, entre otros datos:

- Tipo de infertilidad.
- Tiempo de infertilidad.
- Causa femenina o masculina.
- Tipo de tratamiento realizado.
- Si se utilizaron gametos propios o donados.
- Si quedó embarazada o no.
- Tipo de embarazo.

(Ver anexo XII.2. Instrumento de recolección de datos).

VI.7. Procedimiento

A las participantes se les leyó un consentimiento informado donde se describen los aspectos éticos de la investigación, y si las mismas accedían con lo allí estipulado se le dio para que lo firmen. (Ver anexo XII.3. Consentimiento informado).

Luego de realizado el procedimiento de reproducción asistida a las pacientes se les dio seguimiento con la prueba de laboratorio de la hormona gonadotropina coriónica humana (HCG) en suero, concomitantemente con la sonografía transvaginal para verificar saco gestacional y actividad cardíaca.

Con estos hallazgos más la clínica característica determinamos la presencia de embarazo evolutivo, embarazo subclínico o aborto clínico.

Posteriormente los resultados fueron procesados y analizados estadísticamente para ser tabulados y presentados.

VI.8. Tabulación y análisis de los datos

Los datos obtenidos fueron revisados, procesados y analizados estadísticamente utilizando el programa de computación de Microsoft Office (Word, Excel y Power point), en los cuales serán tabulados los datos.

VI.9. Consideraciones éticas

Este estudio fue ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS),³⁶ también bajo las normativas éticas de las instituciones donde se realizó la investigación. Todos los datos recopilados fueron manejados con apego estricto a la confidencialidad. La identidad de los participantes fue protegida en todo momento. No existen conflictos de interés entre las autoras de esta investigación.

VII. RESULTADOS

De los dos centros estudiados se analizó un universo de 255 personas con una muestra de 76 usuarios que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, de los cuales 38 tuvieron una prueba de embarazo positiva y 38 negativas.

La tabla 1 presenta los resultados de las pruebas de embarazo realizadas a las trece semanas en la población de estudio de las cuales 50.0 por ciento fueron positivas y 50.0 por ciento negativas. Es importante destacar que de las 25 pacientes que se realizaron IA solo el 64.0 por ciento obtuvo un prueba positiva así como de las 27 pacientes que se realizaron FIV solo el 48.1 lo obtuvo y de las 24 pacientes que se realizaron ICSI solo el 37.5 por ciento obtuvo una prueba de embarazo positiva.

Tabla 1. Distribución de los resultados de las pruebas de embarazo de las pacientes según la eficacia del tratamiento de fertilidad realizado. Unidad de Esterilidad y Fertilización In vitro (UEFIV) y FERTILAM, Agosto 2016-Julio2017.

Prueba de embarazo	Positiva	Negativa	Total (%)
Usuarios (%)	38 (50.0)	38 (50.0)	76 (100.0)
A (%)	16 (64.0)	9 (36.0)	25 (32.9)
B (%)	13 (48.1)	14 (51.8)	27 (35.5)
C (%)	9 (37.5)	15 (62.5)	24 (31.6)

Tabla 1. Resultados prueba de embarazo en población de estudio.

La tabla 2 presenta que de las 38 pacientes que tuvieron una prueba de embarazo positiva el 73.8 por ciento resultó en embarazo evolutivo (E.Ev.), 18.4 por ciento un embarazo subclínico y 7.9 por ciento un aborto clínico. Es interesante saber que dentro de las 16 pacientes que se embarazaron con el procedimiento de IA el 81.2 por ciento tuvo E.Ev., de las 13 pacientes embarazadas con FIV se obtuvo un 69.2 por ciento de E.Ev. y de las 9 pacientes embarazadas con ICSI el 55.5 por ciento tuvo embarazo evolutivo.

Tabla 2. Distribución de las pacientes según eficacia del tratamiento de fertilidad realizado. Unidad de Esterilidad y Fertilización In vitro (UEFIV) y FERTILAM, Agosto 2016- Julio 2017.

Eficacia	Usuarios (%)	A (%)	B (%)	C (%)
Embarazo evolutivo	28 (73.8)	13 (81.2)	9 (69.2)	6 (66.7)
Embarazo subclínico	7 (18.4)	2 (12.5)	2 (15.4)	3 (33.3)
Aborto Clínico	3 (7.9)	1 (6.25)	2 (15.4)	0 (0.0)
Total	38 (100.0)	16 (41.0)	13 (33.3)	9 (23.1)

Tabla 2. Eficacia según el tipo de resultado por tratamiento de reproducción asistida en población de estudio.

En la tabla 3 se muestran las edades de los pacientes en estudio revelando que los usuarios que más solicitan este tipo de atenciones se encuentran entre los 35 y 39 años de edad, es decir un 27.7 por ciento de la población. Dentro de las 16 pacientes que se realizaron el procedimiento de IA un 37.0 por ciento se encontraba entre los 25-29 años de edad. En FIV de las 13 pacientes, 4 (30.8) se encontraban dentro de los 40-44 años de edad y en de las 9 que se realizaron ICSI un 33.3 por ciento estaba entre los 30-34 años de edad.

Tabla 3. Distribución de las edades de las pacientes según eficacia del tratamiento de fertilidad realizado. Unidad de Esterilidad y Fertilización In vitro (UEFIV) y FERTILAM, Agosto 2016-Julio2017.

Edad-años	Usuarios (%)	A (%)	B (%)	C (%)
<25	6 (7.9)	4 (25.0)	1 (7.7)	1 (11.1)
25-29	10 (13.2)	6 (37.5)	1 (7.7)	0 (0.0)
30-34	9 (11.8)	2 (12.5)	3 (23.1)	3 (33.3)
35-39	21 (27.7)	3 (18.7)	2 (15.4)	1 (11.1)
40-44	9 (11.8.)	1 (6.2)	4 (30.8)	0 (0.0)
45-49	12 (15.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
50-55	6 (7.9)	0 (0.0)	2 (15.4)	1 (11.1)
>56	3 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Total (%)	76 (100.0)	16 (21.0)	13 (17.1)	9 (11.8)

Tabla 3. Edad población en estudio. FERTILAM y UEFIV.

La tabla 4 expone los resultados obtenidos según el IMC de los usuarios en estudio, donde la mayor proporción (un 38.2 por ciento) corresponde a un IMC de 25-29.9 kilogramos/metro cuadrado (Kg/M^2) ya que de las 76 pacientes estudiadas 29 de ellas tenía ese IMC. De las 16 pacientes que se embarazaron con IA un 50.0 correspondió a un IMC de $\geq 30 \text{ Kg}/\text{M}^2$, dentro de las 13 pacientes embarazadas con FIV un 46.1 por ciento tuvo un IMC de 25-29.9 Kg/M^2 y de las 9 embarazadas con ICSI un 44.4 por ciento tuvo un IMC de 30 Kg/M^2 .

Tabla 4. Distribución del IMC de las pacientes según la eficacia del tratamiento de fertilidad realizado. Unidad de Esterilidad y Fertilización In vitro (UEFIV) y FERTILAM, Agosto 2016-Julio2017.

IMC (Kg/M²)	Usuarios (%)	A (%)	B (%)	C (%)
<18.4	4 (5.3)	2 (12.5)	1 (7.7)	0 (0.0)
18.5-24.9	15 (19.7)	2 (12.5)	5 (38.5)	2 (22.2)
25-29.9	29 (38.2)	4 (25.0)	6 (46.1)	3 (33.3)
≥30	28 (36.8)	8 (50.0)	1 (7.7)	4 (44.4)
Total (%)	76 (100.0)	16 (21.1)	13 (17.1)	9 (11.8)

Tabla 4. Índice de Masa Corporal

La tabla 5 presenta el tipo de infertilidad de los usuarios en estudio según la aparición, cuyo resultado arroja que la principal causa de infertilidad es la primaria con un 64.5 por ciento de los casos estudiados. Dentro de las 13 embarazadas con FIV un 61.5 por ciento y de las 16 embarazadas con IA un 31.2 por ciento, la padecía respectivamente. Cabe recalcar que dentro de las 16 embarazadas con IA un 68.8 por ciento correspondía a infertilidad secundaria y que dentro de las 9 embarazadas con ICSI un 33.3 correspondía a la misma.

Tabla 5. Distribución del tipo de infertilidad de las pacientes acuerdo a la aparición según la eficacia del tratamiento de fertilidad realizado. Unidad de Esterilidad y Fertilización In vitro (UEFIV) y FERTILAM, Agosto 2016-Julio2017.

Tipo de infertilidad- Aparición	Primaria	Secundaria	Total (%)
Usuarios (%)	49 (64.5)	27 (35.5)	76 (100.0)
A (%)	5 (31.2)	11 (68.8)	16 (21.0)
B (%)	8 (61.5)	5 (38.5)	13 (17.1)
C (%)	6 (66.7)	3 (33.3)	9 (11.8)

Tabla 5. Tipo de infertilidad de acuerdo a la aparición

La tabla 6 destaca la infertilidad femenina con mayor número de casos (53.9 por ciento). Dentro de las 16 embarazadas con IA un 87.5 por ciento fue por causas femeninas y también dentro de las 13 embarazadas con FIV un 53.8 por ciento fue de ese tipo, mientras que dentro de las 9 embarazadas con ICSI un 44.4 fue por causas masculinas.

Tabla 6. Distribución del tipo de infertilidad de acuerdo al género según la eficacia del tratamiento de fertilidad realizado. Unidad de Esterilidad y Fertilización In vitro (UEFIV) y FERTILAM, Agosto 2016-Julio2017.

Tipo de infertilidad- Género	Usuarios (%)	A (%)	B (%)	C (%)
Femeninas	41 (53.9)	14 (87.5)	7 (53.8)	2 (22.2)
Masculinas	13 (17.1)	0 (0.0)	3 (23.1)	4 (44.4)
Mixta	20 (26.3)	2 (12.5)	2 (15.4)	3 (33.3)
Idiopática	2 (2.7)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)
Total (%)	76 (100.0)	16 (21.1)	13 (17.1)	9 (11.8)

Tabla 6. Tipo de infertilidad según el género de la población en estudio.

La tabla 7 muestra el tipo de infertilidad según las causas específicas en la población en estudio dando a saber que la mayor proporción se encuentra entre las causas de tipo hormonal (30.3 por ciento) y en segundo lugar, cuando las causas hormonales se ligan a la oligoatenospermia (17.2 por ciento). Por otro lado presenta que dentro de las 16 embarazadas con IA un 31.2 por ciento tuvo infertilidad por causa hormonal, mientras que dentro de las 13 embarazadas con FIV un 30.8 por ciento tenía causas por factores tubáricos, y dentro de las 9 embarazadas con ICSI un 33.3 por ciento fue por infertilidad hormonal y la suma de oligoatenospermia respectivamente.

Tabla 7. Distribución del tipo de infertilidad de acuerdo a causas específicas según la eficacia del tratamiento de fertilidad realizado. Unidad de Esterilidad y Fertilización In vitro (UEFIV) y FERTILAM, Agosto 2016-Julio2017.

Tipo de infertilidad-Causas específicas	Usuarios (%)	A (%)	B (%)	C (%)
Hormonal	23 (30.3)	5 (31.2)	3 (23.1)	2 (22.2)
Tubárico	15 (19.7)	3 (18.7)	4 (30.8)	1 (11.1)
Hormonal + Tubárico	2 (2.6)	2 (12.5)	1 (7.7)	0 (0.0)
Oligoatenoospermia	9 (11.8)	2 (12.5)	0 (0.0)	3 (33.3)
Hormonal + Oligoatenoospermia	13 (17.2)	4 (25.0)	2 (15.4)	3 (33.3)
Tubárico+ Hormonal+ Oligoatenoospermia	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tuboperitoneal	2 (2.6)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)
Tuboperitoneal + Oligoatenoospermia	4 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Uterino	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Uterino + tubárico	2 (2.6)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)
Tubárico + Oligoatenoospermia	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Inexplicable	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total	76 (100.0)	16 (21.0)	13 (17.1)	9 (11.8)

Tabla 7. Tipo de infertilidad según sus causas específicas en población de estudio.

La tabla 8 revela el origen de las células sexuales utilizadas en los procedimientos estudiados, donde se destaca el uso de células propias en un 48.7 por ciento de los casos. De las 13 embarazadas con FIV un 53.8 usó células propias y el 30.8 por ciento óvulos donados, mientras que dentro de las 9 embarazadas por ICSI 33.3 por ciento usó óvulos donados y ambas células donadas respectivamente.

Tabla 8. Distribución del origen de las células de las pacientes según la eficacia del tratamiento de fertilidad realizado. Unidad de Esterilidad y Fertilización In vitro (UEFIV) y FERTILAM, Agosto 2016-Julio2017.

Origen Células	Usuarios (%)	A (%)	B (%)	C (%)
Propias	37 (48.7)	16 (100.0)	7 (53.8)	1 (11.1)
Óvulos donados	31 (40.8)	0 (0.0)	4 (30.8)	3 (33.3)
Semen donados	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
Ambos donados	6 (7.9)	0 (0.0)	2 (15.4)	3 (33.3)
Total (%)	76 (100.0)	16 (21.1)	13 (17.1)	9 (11.8)

Tabla 8. Origen de las células sexuales para la población en estudio

La tabla 9 presenta que los embriones frescos se utilizaron en mayor proporción con un 88.2 por ciento de los casos. En el procedimiento de ICSI de las 9 embarazadas 55.5 por ciento usó embriones frescos y 44.4 por ciento congelados, mientras que de las embarazadas con FIV todos usaron embriones frescos.

Tabla 9. Distribución del estado de los embriones al momento de la transferencia a las pacientes según la eficacia del tratamiento de fertilidad realizado. Unidad de Esterilidad y Fertilización In vitro (UEFIV) y FERTILAM, Agosto 2016-Julio2017.

Embriones	Frescos	Congelados	Total (%)
Usuarios (%)	67 (88.2)	9 (11.8)	76 (100.0)
B (%)	13 (100.0)	0 (0.0)	13 (17.1)
C (%)	5 (55.5)	4 (44.4)	9 (11.8)

Tabla 9. Estado de almacenamiento de los embriones al momento de la transferencia en la población de estudio.

La tabla 10 presenta que la mayor cantidad de usuarios (47.4 por ciento) tenían de 2 a 3 intentos fallidos en los procedimientos estudiados. De las 16 embarazadas por IA 31.2 por ciento había tenido 1 intento fallido, mientras que dentro de las 13 embarazadas por FIV 46.1 por ciento había tenido de 2-3 intentos fallidos y de las 9 embarazadas por ICSI un 66.7 por ciento había tenido 2-3 intentos fallidos.

Tabla 10. Distribución de los números de intentos previos de las pacientes según la eficacia del tratamiento de fertilidad realizado. Unidad de Esterilidad y Fertilización In vitro (UEFIV) y FERTILAM, Agosto 2016-Julio2017.

Número de intentos	Usuarios (%)	A (%)	B (%)	C (%)
1	33 (43.4)	5 (31.2)	3 (23.1)	2 (22.2)
2-3	36 (47.4)	2 (12.5)	6 (46.1)	6 (66.7)
4-6	3 (3.9)	1 (6.25)	2 (15.4)	0 (0.0)
≥7	4 (5.3)	3 (18.7)	0 (0.0)	1 (11.1)
Total (%)	76 (100.0)	16 (21.0)	13 (17.1)	9 (11.8)

Tabla 10. Número de intentos fallidos por procedimiento en población de estudio.

La tabla 11 destaca que la mayor proporción de usuarios que recibió los procedimientos no presentó ninguna comorbilidad, pero un 11.8 por ciento presentaba hipertensión e hipotiroidismo respectivamente. Por otro lado podemos notar que dentro de la 16 embarazadas por IA las comorbilidades mejor toleradas fueron el hipotiroidismo con un 25.0 por ciento de embarazo y la dislipidemia en un 18.7 por ciento. También podemos notar que dentro de las 13 embarazadas por FVI el asma estuvo presente en un 15.4 por ciento de ellas al igual que la hipertensión y el hipotiroidismo, y de las 9 embarazadas por ICSI por igual el asma estuvo en un 22.2 por ciento de ellas.

Tabla 11. Distribución de las comorbilidades de las pacientes según la eficacia del tratamiento de fertilidad realizado. Unidad de Esterilidad y Fertilización In vitro (UEFIV) y FERTILAM, Agosto 2016-Julio2017.

Comorbilidades	Usuarios (%)	A (%)	B (%)	C (%)
Asma	5 (6.6)	0 (0.0)	2 (15.4)	2 (22.2)
Hipertensión	9 (11.8)	1 (6.2)	2 (15.4)	1 (11.1)
Diabetes mellitus	3 (3.9)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)
Hipotiroidismo	9 (11.8)	4 (25.0)	2 (15.4)	1 (11.1)
Dislipidemia	5 (6.7)	3 (18.7)	1 (7.7)	0 (0.0)
Falcemia	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Lúpus	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ninguna	43 (56.6)	5 (31.2)	5 (38.5)	4 (44.4)
Total (%)	76 (100.0)	16 (21.0)	13 (17.1)	9 (11.8)

"Tabla 11. Comorbilidades en población de estudio

La tabla 12 muestra que el número de embriones transferidos más frecuente fue dos en 29 usuarios (49.1 por ciento de los casos) y de las 13 embarazas por FIV un 69.2 por ciento les fueron transferidos dos embriones y entre las 9 embarazadas por ICSI un 33.3 por ciento se les transfirieron 3 y 4 embriones respetivamente.

Tabla 12. Distribución del número de implantes transferidos a las pacientes según la eficacia del tratamiento de fertilidad realizado. Unidad de Esterilidad y Fertilización In vitro (UEFIV) y FERTILAM, Agosto 2016-Julio2017.

Número de embriones transferidos	Usuarios (%)	B (%)	C (%)
0	3 (5.1)	0 (0.0)	2 (22.2)
1	4 (6.8)	1 (7.7)	1 (11.1)
2	29 (49.1)	9 (69.2)	2 (22.2)
3	18 (30.5)	3 (23.1)	3 (33.3)
4	5 (8.5)	0 (0.0)	3 (33.3)
Total (%)	59 (100.0)	13 (22.0)	9 (15.2)

Tabla 12. Número de embriones transferidos por procedimiento.

La tabla 13 muestra que la mayor proporción de usuarios tenían de 3 a 10 años con la condición de infertilidad (60.6 por ciento) y de éstos 5 pacientes fueron por IA, 4 pacientes fueron por FIV y 3 pacientes por ICSI.

Tabla 13. Distribución de los años de infertilidad de las pacientes según la eficacia del tratamiento de fertilidad realizado. Unidad de Esterilidad y Fertilización In vitro (UEFIV) y FERTILAM, Agosto 2016-Julio2017.

Años de infertilidad	Usuarios (%)	A (%)	B (%)	C (%)
≤2	11 (14.6)	9 (56.2)	2 (15.4)	2 (22.2)
3-10	46 (60.6)	5 (31.2)	4 (30.8)	3 (33.3)
11-18	12 (15.8)	1 (6.2)	4 (30.8)	2 (22.2)
19-26	5 (6.7)	1 (6.2)	2 (15.4)	1 (11.1)
≥27	2 (2.4)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (11.1)
Total (%)	76 (100.0)	16 (21.1)	13 (17.1)	9 (11.8)

Tabla 13. Tiempo de infertilidad en la población de estudio.

VIII. DISCUSIÓN

Esta investigación pretende demostrar la eficacia de los tratamientos de fertilidad en pacientes dominicanas. Al comparar esta investigación con otras similares a nivel nacional como internacional, se puede observar similitudes a su vez como diferencias, lo cual es de esperarse debido a la población elegida para este estudio.

Los resultados muestran que un 50.0 por ciento de todas las pacientes logró embarazarse. De éstas un 71.8 por ciento obtuvo un embarazo evolutivo, y un 10.3 por ciento un aborto clínico, lo cual es marcadamente elevado en comparación con otros estudios realizados en estos mismos centros; tomando como ejemplo la investigación realizada por Carlota Cabrer & Laura Mercedes en la Unidad de esterilidad y Fertilización *in vitro* de la clínica San Rafael, Santo Domingo, República Dominicana en 2014, donde el embarazo evolutivo y aborto clínico fue obtenido en un 37.5 por ciento indistintamente, de las mujeres sometidas a tratamientos de fertilidad.¹¹ Llama la atención que los resultados arrojados por la presente investigación hayan sido más altos, ya que se tiene el mismo universo que el estudio presentado.

Por otra parte las pacientes que se le realizaron tratamientos de Fertilización *In Vitro* tuvieron un por ciento de pruebas de embarazo positivas de 48.1 por ciento y de éstas 69.2 por ciento logró un embarazo evolutivo, siendo este estudio muy similar a uno publicado en Países bajos en 2011, arrojando un 51 por ciento de pruebas de embarazo positivas⁶, a su vez en un estudio publicado en Santo Domingo muestra que la eficacia de FiV e ICSI indistintamente es de un 35 por ciento, de los cuales 22 por ciento terminó en embarazo evolutivo¹¹, siendo ésta la que más se acerca a los porcentos que estipula la literatura de 34.5 por ciento de efectividad a nivel mundial.¹⁰ Lo que nos indica que los últimos años ha habido un aumento de la eficacia en FiV. Ubicando a los centros en una posición superior que al promedio de los últimos registros norteamericanos emitidos en 2010.

En las pacientes que se sometieron a el tratamiento de ICSI obtuvieron una tasa de embarazo de 36.0 por ciento, de las cuales 55.5 por ciento obtuvo un embarazo evolutivo, el cual es menor que en el artículo publicado en Estados Unidos en febrero 2016 que establece que la tasa de embarazo con este procedimiento es de

45 por ciento.²⁴ Estos últimos datos no nos sorprenden, ya que este procedimiento de alta complejidad es el que presenta mayores tasas de embarazos, como se ha establecido. La diferencia puede ser debida a que los ovocitos no eran de calidad o el esperma no era viable.

En la investigación realizada por Carlota Cabrer & Laura Mercedes en la Unidad de esterilidad y Fertilización *in vitro* de la clínica San Rafael,¹¹ Santo Domingo, antes mencionada, existe una alarmante diferencia entre las edades en que las pacientes fueron sometidas a los procedimientos, ya que en ésta investigación se ha descubierto que las pacientes menores de 35 años alcanzaron solo el 32.9 por ciento, mientras que en el estudio en comparación un 65 por ciento pertenecía a las menores de 35 años, diciéndonos esto que la edad más joven no garantiza embarazo, también se puede destacar el hecho que la edad promedio de las pacientes que busca reproducción asistida es cada vez mayor, ya que como pueden observar las pacientes que formaron parte de la presente investigación lograron un embarazo siendo la mayoría de edad más avanzada.

En otro estudio de Fertilización *in vitro* publicado en 2010 en la revista Scielo para el estudio de los beneficios y riesgos de la fertilización *in vitro*, establece que la edad es el factor preponderante a la hora de hablar de éxito con FiV estando las menores de 35 años con tasas de embarazo ente 40 y 49 por ciento, y en el presente estudio con tasas de embarazo de 38.5 por ciento, valores muy similares.³² Estableciendo esto que, mientras más jóvenes más oportunidades de lograr un embarazo pueden tener las pacientes.

Otro artículo publicado en un centro de fertilidad en los Estados Unidos en 2015 donde se estudió ICSI, plantea que las edades en que mayores embarazos han reportado son en las menores de 35 años con un 48.3 por ciento, siendo esta en el presente estudio de 44.4 por ciento, lo cual no representa una diferencia muy marcada.³⁴ Esto debido a que mientras adquirimos una mayor edad la implantación del embrión disminuye, por problemas con la calidad del embrión, esto por anomalías en los cromosomas que se da por la edad avanzada.

En otro estudio de FIV publicado en el Centro de fertilidad avanzada de Chicago en 2015 muestra que el IMC menor de 29 (no obesa) tiene una tasa de embarazo

entre 40 y 54 por ciento, que contrastado con la presente investigación es menor ya que nuestras tasas de embarazos en paciente con IMC menor de 29 fue de 63.2 por ciento respectivamente.³³ Lo que nos indica que a menor IMC mayor número de pruebas de embarazos positivas. Algunos problemas que la obesidad (IMC mayor de 29) puede traer es que, por el aumento de la grasa pélvica los ovarios son empujados hacia arriba lo que impedirá que el profesional de la salud pueda llegar hasta los ovarios para sacar los ovocitos, otro problema es que las imágenes se tornan borrosa y por lo tanto es difícil ver los ovarios. Dicho esto, es más conveniente cuando la paciente mantiene un peso saludable ya que aparte de las razones mencionadas un embarazo con sobrepeso puede traer consecuencias negativas para la madre como para el feto, entre éstas se encuentran la diabetes gestacional, pre-eclampsia, entre otras.

Un estudio de ICSI publicado por la *National Library of Medicine National Institutes of Health* en 2013, presentan que 43.6 por ciento de las pacientes con IMC menor de 26 logró una prueba de embarazo positiva, siendo la presente investigación un poco mayor arrojando 63.2 por ciento.³⁵ Demostrando que las pacientes obesas tienen un menor por ciento de embarazo debido al descontrol hormonal por el aumento de los niveles de colesterol, hay menos implantación uterina del embrión y menos calidad del mismo.

En la investigación realizada por Carlota Cabrer & Laura Mercedes en la Unidad de esterilidad y Fertilización *in vitro* de la clínica San Rafael, Santo Domingo,¹¹ antes mencionada ellos determinaron que el tipo de infertilidad que mayor número de pacientes presentó fue la infertilidad primaria en un 61 por ciento; mientras que en ésta investigación la infertilidad primaria fue de un 64.5 por ciento, siendo estos similares. También ellos plantean que la causa de la infertilidad en un 75 por ciento se debe a factores mixtos, y un 17 por ciento y 8 por ciento a factores femeninos y masculinos respectivamente, pero en éste estudio se establece que un 53.9 por ciento se debe a causas femeninas, un 17.1 por ciento a causas masculinas y un 26.3 por ciento a causas mixtas, observándose diferencias marcadas que nos permiten deducir que esta podría ser la causa de tan grande diferencia en la comparación de las pruebas de embarazos positivas en las investigaciones.

En otro estudio de FIV realizado en E.E.U.U en 2014 se refiere que el por ciento de embarazo utilizando óvulos donados fue de 66.8 por ciento, siendo este mayor que el de óvulos propios que fue de 54.6 por ciento,³⁰ éstos en comparación con la presente investigación son más elevados siendo de óvulos propios un 53.8 por ciento y óvulos donados de 30.8 por ciento, estos datos aunque un tanto diferentes, establecen que hay una gran posibilidad de embarazos cuando utilizamos células propias, pero esta es aún mayor cuando utilizamos células donadas por que contamos con mayor calidad ovocitaria, y aunque en la presente investigación la tasa de embarazos fue baja esto no significa más que, se utilizaron pocas células donadas en la realización de estos procedimientos por distintas razones como lo son, el costo, tabúes con la utilización de células donadas por falta de información, así como la falta de equipos para mantener estas células viables.

Por otro lado la literatura establece que si el semen es donado, lo cual garantiza un semen de calidad, esto aumentará la tasa de embarazo hasta en un 35 por ciento lo que no fue evidente en éste estudio ya que las pacientes no utilizaron semen donado.

En el estudio de FIV publicado por la revista Scielo en 2010 antes mencionado, estipulan que las pacientes con óvulos donados tienen aún más probabilidad de lograr un embarazo trazando una constante entre 40 y 60 por ciento, estando esta un tanto diferente de la obtenida en la presente investigación siendo esta tasa de 30.8 por ciento de efectividad de los cuales ninguno fue congelado, difiriendo una vez más con el estudio comparativo ya que éste establece que los óvulos donados están casi a la par en la efectividad de estos procedimientos. Teniendo las pacientes con óvulos propios la tasa de efectividad más alta de 53.8 por ciento.

Los estudios realizados por el Centro Medico de la Universidad de Stanford en E.E.U.U. en 2014,⁷ y publicado por Brandes M. et al en 2011,⁶ también establecen en inseminación artificial que la tasa de embarazos aumenta mientras aumenta el número de intentos y se debe recordar que el 56.6 por ciento de las pacientes que se estudiaron en la presente investigación tenían más de 2 intentos, lo que aumenta la tasa de embarazo y es la posible razón por la cual nuestros resultados fueron tan diferentes.

En el estudio de ICSI publicado por la *National Library of Medicine National Institutes of Health* en 2013, se puede observar como las pacientes con menos tiempo de infertilidad tienen mayores cifras de embarazos. En ese estudio las pacientes con 10 años o menos de infertilidad presentaron tasas de embarazos de un 55.5 por ciento, evidenciando que mientras más temprano se empieza a tratar la infertilidad mayores posibilidades de lograr un embarazo.

En las pacientes que fueron sometidas a Inseminación Artificial se obtuvo que un 64.0 por ciento alcanzó una prueba de embarazo positiva, de las cuales un 81.2 por ciento obtuvo un embarazo evolutivo, siendo esto escandalosamente alto en comparación con otros estudios realizados. Entre esos estudios se encuentra el publicado por el Centro Médico de la Universidad de Stanford en E.E.U.U. en 2014, donde solo un 5.3 por ciento de las pacientes que fueron inseminadas logró una prueba de embarazo positiva;⁷ otro estudio publicado por Brandes M. et al en 2011, arroja que solo el 27.6 por ciento de las parejas que se realizó inseminación artificial obtuvo un embarazo.⁶ Es notorio que los porcentajes de embarazos de la presente investigación son mayores, y es de sorprender, ya que es de conocimiento popular que países como Estados Unidos y Países bajos constan con mejor sistema de salud y mejores estándares de calidad. Estos a su vez están más cercanos a lo que establece la literatura en estos procedimientos³¹, un 22.5 por ciento de probabilidad de embarazos con inseminación artificial.

Aunque los procedimientos estudiados se utilizan en diferentes tipos de infertilidad y sus respectivas causas, no podemos dejar de mencionar que el procedimiento con mayor tasa de pruebas de embarazos positivas (64.0 por ciento) y embarazos evolutivos (81.2) fue la inseminación artificial. Siendo estos datos mayores a los de la literatura que establece que el 55 por ciento logra un embarazo debiéndose esto a que el 38.5 por ciento de las pacientes tenían menos de 35 años y que el 68.8 por ciento presentaba un infertilidad secundaria lo que según la literatura facilita el poder obtener un embarazo. Gran parte de la diferencia notada en el alto porcentaje de embarazos por Inseminación, se debe a que los resultados están presentados en función a tiempo, es decir, de todas las pacientes que se realizaron Inseminación artificial durante el tiempo estudiado, cuantas pruebas fueron positivas y no la tasa

de embarazo por ciclo como se presenta en la literatura. Aun así, en el presente estudio, es evidente que las tasas de embarazo son más altas que las reportadas en promedio en la literatura, y reflejan lo sucedido en el tiempo de estudio y no necesariamente la generalidad.

IX. CONCLUSIÓN

La infertilidad es una condición que afecta nuestra población y a la que se le debe prestar real atención. Es por esto que se han invertido muchos recursos en la investigación de sus causas, detección y posterior solución, en el mejor de los casos, o alternativas que permitan alcanzar el objetivo, se ha saber la concepción.

Así como existen diversas causas que dan como resultado la incapacidad de una pareja a procrear, existen diversos tratamientos que pueden modificar sus efectos. Estudiar la eficacia de esos tratamientos ha sido el motivo principal de la elaboración de este trabajo de investigación y para ello hemos estudiado tres procedimientos que incluyen baja y alta complejidad.

Entendemos como eficaz al desarrollo de un embarazo evolutivo, que definimos como la presencia de un embarazo intrauterino mayor de trece semanas en presencia de saco gestacional más embrión con actividad cardíaca, por lo que hemos agrupado los resultados entre cada uno de los procedimientos.

1. Los usuarios que se sometieron al procedimiento de Inseminación Artificial en este estudio obtuvieron un 81.2 por ciento de embarazo evolutivo, lo cual nos habla de su gran eficacia y que dicho procedimiento fue realizado de forma correcta tomando en cuenta los criterios establecidos para su desarrollo.
2. Por otro lado, los usuarios que participaron en la realización de Fertilización *in vitro* alcanzaron un 69.2 por ciento de embarazo evolutivo denotando la eficacia media que posee dicho procedimiento.
3. Por último, los participantes del procedimiento ICSI obtuvieron un 55.5 por ciento de embarazo evolutivo con lo que, al igual que FIV, posee una eficacia media.

Hay que recalcar que cada procedimiento está enfocado a causas específicas de infertilidad, y que de no aplicarse el procedimiento correcto, se podría ver afectada su eficacia.

Instamos a futuras investigaciones sobre este, tan interesante tema, a ser exhaustivos en la búsqueda de variables que puedan modificar los resultados hasta ahora conocidos sobre la eficacia de estos procedimientos y a contrarrestarlas con este trabajo, todo en busca de una mejor comprensión del papel que juegan los mismos y de la forma más correcta en que deben ser empleados.

X. RECOMENDACIONES

1. Las diferencias entre los resultados del presente estudio comparado con los estudios realizados en Estados Unidos, Europa y nacionalmente sugiere que para posteriores investigaciones se tomen en cuenta las características sociodemográficas y un universo y muestra mayor.
2. Para UEFIV y FERTILAM recomendamos digitalizar los expedientes de manera que exista una base de datos organizada y estandarizada y así la búsqueda de la información sea más rápida.
3. Continuar con el seguimiento a los usuarios que logren o no un embarazo para que exista un mejor control de los resultados y del desenlace de cada caso.
4. Brindar el apoyo psicológico y terapia de pareja a todos los participantes para reducir la tasa de infertilidad por causas psicológicas.
5. Tomar medidas efectivas que eviten las pérdidas gestacionales y así mejorar los resultados finales, dentro de ellas la evaluación de la capacidad uterina a un implante, las modificaciones de terapia hormonal de modo que haya un control meticuloso de las mismas para así incrementar la tasa de embarazo.
6. Recomendamos también la elaboración de un registro estadístico anual para comparar los resultados sobre el tiempo.
7. Orientar a las parejas al apoyo y trabajo en equipo, ya que el tratamiento de la infertilidad es un proceso continuo, consistente y completo.
8. Fomentar la participación activa tanto del hombre y la mujer ya que aunque la infertilidad femenina es más frecuente, en muchos de los casos viene acompañada de infertilidad masculina.
9. Recomendamos a la población femenina a evaluar sus niveles hormonales y demás factores que afectan la fertilidad desde la juventud temprana, para que se pueda tomar medidas desde sus inicios y así prevenir el desarrollo de los mismos, y de igual forma a la población masculina con sus chequeos urológicos.
10. Fomentar la creación de un programa por parte del Ministerio de Salud Pública enfocado a la salud reproductiva, que promueva la difusión del tema

de infertilidad con el objetivo de brindar orientación y ayuda en la reducción de esta condición.

XI. REFERENCIAS

1. Studies ACfl. Arizona Center for Fertility Studies. [Online]. History of Infertility; 2015 [cited 2016 2 15. Available from: http://www.acfs2000.com/history_of_infertility.html.
2. OpenStax CNX. Anatomy and physiology. 826th ed. Physiology OAa, editor.: Rice University; 2013.
3. Mayo Clinic. Infertility. Epidemiology. [Online].; 2016 [cited 2017 2 15. Available from: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/infertility/home/ovc-20228734>.
4. World Health Organization. [Online].; 2010 [cited 2017 2 15. Available from: <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/en/>.
5. Edwards C. El método casero que puede revolucionar la fertilización in vitro. El Nacional. 2014 Junio.
6. M. Brandes, C.J.C.M. Hamiton, J.O.M. van deer Steen, J.P. de Bruin, R.S.G.M. Bots, W.L.D.M. Nelen, J.A.M. Kremer. Unexplained infertility: overall ongoing pregnancy rate and mode of conception. Human Reproduction. 2011; 26(2).
7. Luco SM ACBBDM. The evaluation of pre and post processing semen analysis parameters at the time of intrauterine insemination in couples diagnosed with male factor infertility and pregnancy rates based on stimulation agent. A retrospective cohort study. PubMed.gov. 2014 Agosto; 179.
8. Elsevier. El desarrollo embrionario preimplantatorio tras FIV es superior a ICSI debido a la calidad espermática y no a la técnica. Elsevier. 2000 Junio; 43(6).
9. Richard Paulson M. In Vitro Fertilization. Uptodate. 2016 Noviembre; 83.0(7404).
10. Tominaga AV. Fertilización in vitro y transferencia de embriones. Experiencia en un programa de reproducción asistida, a 3,330 metros sobre el nivel del mar. Revista Per Ginecología y Obstetricia. 2010; 55.

11. Carlota Cabrer LM. Causas de infertilidad según el género y tasas de embarazos en parejas infértiles. Trabajo de Grado. Santo Domingo: Universidad Iberoamericana, Escuela de Medicina; 2014.
12. Fertilidad SEd. Saber más sobre fertilidad y reproducción asistida. 61st ed. Madrid: SPR-MSH.COM.
13. Luna DF. Infertilidad en Latinoamérica. En busca de un nuevo modelo. Revista de Bioética y Derecho. 2013 Mayo;(28).
14. Elizabeth E Puscheck M. MEDSCAPE. [Online].; 2016 [cited 2016 Noviembre 30. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/274143-overview#a3>.
15. OpenStax CNX. Anatomy and Physiology. 826th ed. Physiology OAa, editor.: Rice University; 2013.
16. Fertilab.net. Fertilab.net. [Online].; 1974 [cited 2014. Available from: http://www.fertilab.net/ginecopedi/fertilidad/conceptos_sobre_fertilidad/historia_de_la_infertilidad_1.
17. Wendy Kuohung MMDHM. Overview of infertility. UPTODATE. 2016 Abril; 26.0(7396).
18. Mark D Hornstein M, William E Gibbons M. Unexplained infertility. Uptodate. 2016 Enero; 24.0(7410).
19. NIH. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. [Online].; 2012 [cited 2016 Octubre 16. Available from: <https://www.nichd.nih.gov/news/resources/spotlight/Pages/061512-infertility.aspx>.
20. WHO. World Health Organization. [Online].; 2016 [cited 2016 Octubre 18. Available from: <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en/>.
21. Ronald S Swerdloff M, Christina Wang M. Evaluation of male infertility. Uptodate. 2016 Septiembre; 20.0(7453).
22. Wendy Kuohung M, Mark D Hornstein M. Evaluation of female infertility. Uptodate. 2016 Septiembre; 46.0(5445).

23. Wendy Kuohung M, Mark D Hornstein M. Overview of treatment of female infertility. Uptodate. 2016 Octubre; 21.0(5448).
24. Kathleen Miller D. Intracytoplasmic sperm injection. Uptodate. 2016 Febrero; 15.0(3261).
25. Elizabeth S Ginsburg M. Procedure for intrauterine insemination (IUI) using processed sperm. Uptodate. 2016 Febrero; 230(7413).
26. Christina Wang M, Ronald S Swerdloff M. Treatment of male infertility. Uptodate. 2016 Enero; 14.0(7452).
27. Lori A Bastian MMLBM. Clinical manifestations and diagnosis of early pregnancy. Uptodate. 2016 Enero; 32.0(440).
28. Peter M. Doubilet MD,PD,CBBMD,TBMB,BS,PD,aMBMD. Diagnostic Criteria for Nonviable Pregnancy Early in the First Trimester. NEJM. 2013 Octubre; 369.
29. Dr. Peter M. Doubilet CBBTBMB. Problemas del embarazo intrauterino no viable al comienzo del primer trimestre. IntraMed. 2014 Julio.
30. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. Assisted Reproductive Technology. 2016 Septiembre.
31. Sara Salgado. Inseminación Artificial. Reproducción Asistida.org. 2016 Septiembre.
32. Luis Kushner-Dávalos. Fertilización in vitro: Beneficios, riesgos y futuro. Scielo. 2010 Diciembre.
33. Richard Sherbanh. Weight and fertility. Advanced Fertility Center of Chicago. 2015.
34. Attain Fertility. ICSI success rates offer hope for male infertility. 2015.
35. Rehana Rehman, Zahir Hussain, Syeda Sadia Fatima. Effect of weight status on pregnancy outcome in intra cytoplasmic sperm injection. National Library of Medicine National Institutes of Health. 2013 Septiembre.
36. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Prepared by the Council for International Organizations of Medical

Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). Genova, 2002.

XII.ANEXOS

XII.1. Cronograma

Variables	Tiempo: 2016/2017	
Selección del tema	2016	Agosto
Búsqueda de referencias		Septiembre-Octubre-Noviembre
Elaboración del anteproyecto		Noviembre
Sometimiento y aprobación		Diciembre-Enero
Recolección de la información	2017	Febrero-Marzo-Abril-Mayo-Junio-Julio
Tabulación y análisis de la información		Agosto
Redacción del informe		Agosto
Revisión del informe		Agosto
Encuadernación		Agosto
Presentación		Septiembre

XII.2. Instrumento de recolección de datos:

EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA
REALIZADOS EN LA UNIDAD DE ESTERILIDAD Y FERTILIZACIÓN *IN VITRO*
(UEFIV) Y EN EL CENTRO DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA FERTILAM
AGOSTO 2016-JULIO 2017.

Fecha_____ # de formulario_____ Fecha de nacimiento_____

Edad_____ Ocupación_____ Procedencia_____

IMC_____ Kg/m² Sexo_____

-Tipo de infertilidad: Primaria_____ Secundaria_____

-Causa de la esterilidad: Factores Femeninos_____ Factores Masculinos_____

Idiopático/inexplicable_____ Mixto_____

-Si es un factor femenino o masculino, especifique la causa:

-Número de intentos por procedimiento:* A_____ B_____ C_____

-Tipo de tratamiento recibido:* A_____ B_____ C_____

-Óvulos: Donado_____ Propio_____

-Semen: Donado_____ Propio_____

-Embriones: Congelados_____ Frescos_____

-Número de implantes:_____

-Prueba de Embarazo: (+)_____ (-)_____

-Resultados: (Embarazo evolutivo), (Embarazo subclínico), (aborto clínico)

-Comorbilidades:_____

-Seguimiento: Si_____ No_____

*Leyenda:

Tratamiento A: Inseminación artificial

Tratamiento B: Fertilización In Vitro

Tratamiento C: ICSI

XII.3. Consentimiento informado

EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA
REALIZADOS EN LA UNIDAD DE ESTERILIDAD Y FERTILIZACIÓN IN VITRO
(UEFIV) Y EN EL CENTRO DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA FERTILAM
AGOSTO 2016-JULIO 2017

Fecha: / /

Saludos:

Propósito del Estudio:

Se busca determinar la eficacia de los tratamientos de reproducción proporcionados por este centro de salud, por lo que realizaremos un cuestionario con preguntas sencillas que incluirá datos personales y datos sobre el tipo de procedimiento al cual se estará sometiendo en este centro.

Riesgos:

Su participación en este estudio no representa mayores riesgos para usted. Aun así, si algunas de las preguntas de la entrevista llegan a causarle cierta incomodidad, usted no está obligado/a contestarla/s, y tiene derecho a retirarse del estudio cuando lo desee.

Beneficios:

Si bien no tendrá ningún beneficio directo por su participación, los resultados del presente estudio serán entregados en un informe a ambos centros de salud con el fin de conocer cuál de los tratamientos es más efectivo de acuerdo al tipo de paciente que se le realice.

Confidencialidad:

Con el fin de proteger la privacidad y confidencialidad de los participantes que visiten los centros de salud, la información recolectada por medio de los cuestionarios será utilizada únicamente con propósito científico, no se divulgará con otros propósitos, y se asignarán números a los formularios el fin de evitar citar nombres.

Voluntariedad:

Su participación en todo momento debe ser voluntaria. Puede retirarse del estudio en el momento que desee sin ningún tipo de perjuicio para usted.

Si tiene alguna observación o pregunta sobre este estudio o su participación en el mismo, puede hacerla ahora.

Número de Teléfono de Contacto:

Dr. Alexis Martínez
(809) 415-0097

Karla Ogando
(829) 639-2078

Aura Núñez Abreu
(829) 262-2407

Si está de acuerdo con participar en el estudio bajo estas condiciones, por favor, coloque su nombre y firma en la línea señalada más abajo, para otorgar su consentimiento informado. Esto indica que ha decidido ser voluntario/a en el estudio, y que entiende el objetivo del mismo y sus derechos.

Nombre del/a entrevistador	Firma del/a entrevistador
Nombre del/la participante	Firma del/la participante
	Nombre del/a testigo
	Firma del/a testigo

Si el/a participante no sabe leer y escribir ►

XII.4. Costos y recursos

XII.3.1. Humanos			
Dos investigadores			
Dos asesores			
XII.3.2. Equipos y materiales	Cantidad	Precio	Total
Papel Bond 20 (8 1/2x11)	3 paquetes	220.00	660.00 PD
Lápices	1 paquete	60.00	60.00 PD
Borras	5 unidades	3.00	15.00 PD
Bolígrafos	1 paquete	70.00	70.00 PD
Computador: Dell inspiron 14 3458	1 unidad	50,000.00	50,000.00 PD
Cartuchos HP 1000	2 unidades	1,200.00	2,400.00 PD
XII.3.3 Información			
Libros	5 unidades	0.00	0.00 PD
Revistas	30	0.00	0.00 PD
Artículos	36	100.00	100.00 US
XII.3.4. Económicos			
Papelería (copias)	500 copias	3.00	1,500.00 PD
Papelería (impresión)	800	5.00	4,000.00 PD
Encuadernación	9 cuadernos	250.00	2,250.00 PD
Transporte			6,000.00 PD
		TOTAL	65,705.00 PD

*Los costos totales de la investigación fueron cubiertos por los sustentantes.

XII.5. Evaluación

Sustentantes:

Aura I. Núñez Abreu

Karla M. Ogando Santana

Asesores:

Dr. Alexis Martínez (Clínico)

Rubén Darío Pimentel (Metológico)

Jurado:

Autoridades

Dr. Eduardo García
Dir. Escuela de Medicina

Dr. William Duke
Decano Facultad de Ciencias de la Salud

Fecha de presentación: _____

Calificación: _____