

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIZACION EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA



**FACTORES PRONÓSTICOS DE ÉXITO O FRACASO PARA
FERTILIZACIÓN IN VITRO EN PACIENTES DE LA CLINICA INFES DESDE
ENERO DEL 2007 HASTA DICIEMBRE DEL 2012**

DISERTACION PREVIA A LA OBTENCION DEL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

DRA. MARIA JUDITH AGUINAGA DEL HIERRO

DIRECTOR: DR. ANTONIO DOMINGUEZ

ACESORA METODOLOGICA: DRA. PAMELA CABEZAS

QUITO, 2014

PARA TÍTULOS PROFESIONALES DE ESPECIALISTAS (CUARTO NIVEL)

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

DECLARACIÓN y AUTORIZACIÓN

Yo, **MARÍA JUDITH AGUINAGA DEL HIERRO C.I. 100246228-9** autora del trabajo de graduación intitulado: **"FACTORES PRONÓSTICOS DE ÉXITO O FRACASO PARA FERTILIZACIÓN IN VITRO EN PACIENTES DE LA CLÍNICA INFES DESDE ENERO DEL 2007 HASTA DICIEMBRE DEL 2012"**, previa a la obtención del título profesional de **ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**, en la Facultad de **Medicina**:

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de Universidad.

Quito, 18 de agosto del 2014



Dra. María Judith Aguinaga del Hierro
C.I.: 100246228-9

DEDICATORIA

A Dios que me ha dado todo, el que hace todo posible.

A mis padres que son mi ejemplo y fortaleza, quienes me han acompañado en este camino durante todos estos años.

A mi esposo por su apoyo y comprensión, por impulsarme a alcanzar mis metas.

Judith

AGRADECIMIENTOS

Al Doctor Antonio Domínguez, Director de esta disertación, por su ayuda, consejos y guía.

Al Dr. Hugo Capelo quien me permitió la realización de la presente investigación, en las instalaciones de su clínica y con la información de sus pacientes, mi más sincero agradecimiento.

A la Doctora Pamela Cabezas, Directora Metodológica de esta investigación, por su trabajo en este estudio sin el cual no hubiese sido posible este logro.

A la Doctora María Luisa Egas, quien desinteresadamente me apoyo con sus conocimientos y resolvió mis dudas cuando lo necesite, por su gran ayuda con mi investigación mi más profunda gratitud.

A mis maestros que con los años se convirtieron en amigos y colegas, gracias por sus consejos y enseñanzas.

Finalmente a mis compañeros, que hicieron de estos años una experiencia llena de buenos recuerdos y risas; gracias por brindarme su amistad.

TABLA DE CONTENIDOS

TITULO	1
AGRADECIMIENTOS	2
LISTA DE CONTENIDOS	4
RESUMEN Y ABSTRACT	11
CAPÍTULO I	
INTRODUCCIÓN	15
1.1 JUSTIFICACION.....	17
1.2 ANTECEDENTES.....	20
CAPÍTULO II	
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	
2. FERTILIZACIÓN IN VITRO.....	24
2.1 INTRODUCCION.....	24
2.2 HISTORIA.....	25
2.3 FERTILIZACIÓN IN VITRO.....	27
2.4 INDICACIONES DE FIV POR FACTOR FEMENINO.....	35
2.5 INDICACIONES DE FIV POR FACTOR MASCULINO.....	39
2.6 OTRAS INDICACIONES.....	40
2.7 FACTORES PRONOSTICOS EN FIV.....	42
2.8 DONACION DE OVOCITOS.....	48
CAPÍTULO III (MATERIALES Y MÉTODOS)	
3.1 PLATEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	53
3.2 OBJETIVOS.....	53
3.3 HIPOTESIS.....	53
3.4 OPERACIONALIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	

3.4.1	Categorización y descripción de variables.....	54
3.3	PROCEDIMIENTO MARCO METODOLÓGICO	
3.3.1	Metodología.....	55
3.3.2	Técnicas.....	55
3.3.3	Validación de los Instrumentos.....	56
3.3.4	Análisis de datos y presentación de resultados.....	56
3.3.5	Universo.....	56
3.3.6	Criterios inclusión.....	57
3.3.7	Criterios exclusión.....	57
CAPÍTULO IV		
	RESULTADOS.....	58
CAPÍTULO V		
	DISCUSIÓN.....	76
CAPÍTULO VI		
	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	85
	BIBLIOGRAFÍA.....	87
	ANEXOS.....	107

INDICE DE GRÁFICOS

Gráfico Nro. 1

Distribución en frecuencia del total de ciclos de FIV realizados de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES 58

Gráfico Nro. 2

Distribución en porcentaje de recién nacidos vivos, abortos y óbitos de las pacientes que lograron embarazo con FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES.....59

Gráfico Nro. 3

Distribución en frecuencia del rango de edad de las pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES.....59

Gráfico Nro. 4

Distribución en porcentaje de la instrucción de las pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES..... 60

Gráfico Nro. 5

Distribución en porcentaje de embarazo o no en las distintas formas de infertilidad de las pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES.....61

Gráfico Nro. 6

Distribución en porcentaje de los hallazgos en espermogramas de las parejas de las pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES.....62

Gráfico Nro. 7

Distribución en frecuencia de patologías en el espermograma de las parejas de las pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES.....62

Gráfico Nro. 8

Distribución en porcentaje de patologías ginecológicas de las pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES..... 63

Gráfico Nro. 9

Distribución en porcentaje de óvulos aspirados y fertilizados en las pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES..... 64

Gráfico Nro. 10

Distribución en porcentaje de embriones transferidos en las pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES..... 64

Gráfico Nro. 11

Distribución en porcentaje del número de embriones o fetos detectados por ecografía en las pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES.....65

INDICE DE TABLAS

Tabla Nro. 1

Relación estadística entre la edad y el embarazo comprobado por BHCG en las pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES..... 65

Tabla Nro. 2

Relación estadística entre el nivel de instrucción y la realización de tratamientos de infertilidad previos en las pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES.....66

Tabla Nro. 3

Relación estadística entre el peso y el embarazo comprobado por BHCG en pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES..... 66

Tabla Nro. 4

Relación estadística entre la presión arterial y el embarazo diagnosticado por BHCG en pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES..... 67

Tabla Nro. 5

Relación estadística entre mujeres que recibieron tratamiento previo para infertilidad y el embarazo diagnosticado por BHCG en pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES.....67

Tabla Nro. 6

Relación estadística entre el tipo de infertilidad y el embarazo diagnosticado por BHCG en pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES.....68

Tabla Nro. 7

Relación estadística entre el número de gestas previas y el embarazo diagnosticado por BHCG en pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES.....68

Tabla Nro. 8

Relación estadística entre el tiempo de infertilidad y el embarazo diagnosticado por BHCG en pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES..... 69

Tabla Nro. 9

Relación estadística entre los resultados de espermograma y embarazo diagnosticado por BHCG en pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES.....69

Tabla Nro. 10

Relación estadística entre la presencia de hidrosalpinx y embarazo diagnosticado por BHCG en pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES..... 70

Tabla Nro. 11

Relación estadística entre la presencia de patología tubárica y embarazo diagnosticado por BHCG en pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES.....70

Tabla Nro. 12

Relación estadística entre mujeres con diagnóstico de endometriosis y embarazo diagnosticado por BHCG en pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES..... 71

Tabla Nro. 13

Relación estadística entre la presencia de patología uterina u ovárica y embarazo diagnosticado por BHCG en pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES.....71

Tabla Nro. 14

Relación estadística entre la presencia de endometriosis e hidrosalpinx y embarazo diagnosticado por BHCG en pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES.....72

Tabla Nro. 15

Relación estadística entre el número de óvulos aspirados y el número de óvulos fertilizados en pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES.....72

Tabla Nro. 16

Relación estadística entre el número de embriones transferidos y número de embriones gestantes en pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES.....73

Tabla Nro. 17

Relación estadística entre el número de óvulos aspirados y fertilizados con niveles de LH en pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES.....73

Tabla Nro. 18

Relación estadística entre el número de óvulos aspirados y fertilizados con niveles de FSH en pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES.....74

Tabla Nro. 19

Relación estadística entre el número de óvulos aspirados y fertilizados con niveles de estrógeno en pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES..... 75

RESUMEN.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la esterilidad como la incapacidad de concebir después de un año de mantener relaciones sexuales regulares sin protección anticonceptiva. Al completarse la encuesta de las tendencias nacionales, regionales y globales de infertilidad publicada en el 2004 concluye que 1 de cada 4 mujeres en países en vías de desarrollo ha presentado problemas de infertilidad.

La tasa de embarazo por ciclos de fertilización in vitro (FIV) se sitúa en el 31,1%. Casi el 90% de los embarazos por FIV se producen dentro de los cinco primeros ciclos no obstante, son pocas, relativamente, las transferencias que se siguen de un embarazo que llegue a término. Las estadísticas más favorables afirman que sólo el 45% de las parejas terminan con un hijo en casa.

El objetivo de este estudio fue describir los factores pronósticos en la fertilización in vitro para determinar el éxito o fracaso de dicho procedimiento.

Se trata de un estudio de cohorte donde se estudiaron aquellas pacientes no fértiles que consiguieron o no gestación posterior a someterse a fertilización in vitro. Los datos se recolectaron de manera directa de los registros provenientes de historia clínica y registros del laboratorio de reproducción.

Se obtuvo información de un total de 333 ciclos de los cuales se excluyeron 58 ciclos por diversas causas, de los restantes 194 pacientes no lograron embarazo y 76 si lo hicieron.

La relación entre la edad y el embarazo conseguido por FIV fue poco significativa siendo más probable el embarazo en mujeres menores de 35 años (OR: 1.081), con respecto al peso se encontró que aquellas mujeres con menos de 60 kg tienen una mayor probabilidad de para conseguir embarazo, independientemente de su IMC (OR: 1.523). Aquellas pacientes con instrucción superior, son las que buscan atención para la infertilidad con más frecuencia y se someten a tratamientos que comprenden terapias de reproducción asistida. Se logró demostrar una asociación significativa entre haber recibido algún tipo de tratamiento para infertilidad previo y conseguir embarazo por FIV. Haber tenido gestas previas resulto en una fuerte asociación, con una p: 0,0003;

para obtener embarazo por FIV, siendo más notoria en pacientes con mayor número de gestas previas.

No se encontraron resultados significativos para las variables de PA, tipo de infertilidad, años de infertilidad, resultados anormales en el espermatograma y las diferentes patologías diagnosticadas (endometriosis, miomatosis, hidrosalpinx, etc.)

Se observó que en la mayoría de pacientes se logró obtener de 1 a 4 óvulos, con buenos resultados de fecundación del 100% y que aquellas paciente donde se transfirió solamente un embrión no hubo embarazo, a la mayoría de pacientes se les transfirieron tres embriones con buenos resultados, siendo más frecuente el embarazo simple.

Tanto para conseguir aspirar óvulos como para la fertilización de los mismos son favorables niveles de LH menores de 10 mUI/ml, similar a lo observado en la FSH, donde una FSH menor de 5 mUI/ml permite obtener óvulos con una mayor frecuencia y en mayor cantidad.

Las decisiones tanto medicas como personales que conciernen un tratamiento con FIV deben ser tomadas considerando las probabilidades de un recién nacido vivo; este estudio nos permite obtener un perfil de la mujer infértil en el Ecuador, permitiéndonos identificar algunos factores que modifican el resultado de una FIV.

Palabras claves: infertilidad, fertilización in vitro (FIV), factores pronósticos de éxito o fracaso, embarazo.

ABSTRACT

The World Health Organization (WHO) defines infertility as the inability to conceive after one year of regular intercourse without maintaining contraceptive protection. Upon completion of the survey of national, regional and global trends of infertility published in 2004 concluded that 1 in 4 women in developing countries have had difficulty within fertility.

The pregnancy rate per cycle of in vitro fertilization (IVF) is approximately 31.1%. Almost 90% of IVF pregnancies occur within the first five cycles, however, are few, relatively, transfers that continue a pregnancy to term. The most favorable statistics say that only 45% of couples end up with a child at home.

The aim of this study was to describe the prognostic factors for in vitro fertilization to determine the success or failure of the procedure. This is a cohort study where those infertile patients achieving or not subsequent pregnancy after an in vitro fertilization were studied. Data were collected directly from the medical history records and laboratory of reproduction records.

Information from a total of 333 cycles was obtained, 58 cycles were excluded for various reasons, of the remaining patients 194 did not achieve pregnancy and 76 did. The relationship between age and pregnancy achieved by IVF was almost insignificant for pregnancy in women younger than 35 years (OR: 1.081), based on the weight it was found that those women with less than 60kg have an increased chance for pregnancy, irrespective of their BMI (OR: 1.523). Those patients with higher education are seeking care for infertility more frequently and undergo treatments that include assisted reproductive therapies. It was possible to demonstrate a significant association between having received any prior treatment for infertility and get pregnant by IVF. Women who had previous pregnancies resulted in a strong association with a p: 0.0003; for IVF pregnancy, being more pronounced in patients with higher number of previous pregnancies.

No significant results were found for the variables of BP, type of infertility, years of infertility, abnormal semen analysis and the different diagnosed diseases (endometriosis, fibroids, hydrosalpinx, etc.)

It was noted that most patients were able to obtain from 1 to 4 eggs, with good results of fertilization of 100%, and that in those patients who only were transferred with one embryo did not achieve pregnancy, most patients were transferred three embryos with good results, being most frequently single pregnancies.

Obtaining eggs and their fertilization are favorable with LH levels under 10mIU/ml, similar to that observed in the FSH, where a lower FSH of 5mIU/ml allows obtaining more and better eggs.

Personal and medical decisions concerning IVF treatment must be made regarding the likelihood of a live birth; this study allows us to obtain a profile of the infertile women in Ecuador, allowing us to identify factors that modify the outcome of IVF.

Keywords: infertility, in vitro fertilization (IVF), predictors of success or failure, pregnancy.

CAPITULO 1: INTRODUCCION

La esterilidad es la incapacidad de concebir después de un año de mantener relaciones sexuales regulares sin protección anticonceptiva (OMS). Hoy, para definir a las parejas con problemas para conseguir embarazo se utiliza el término infertilidad, entendiéndose como dificultad para concebir (1).

Las parejas sanas que mantienen relaciones sexuales con regularidad sin utilizar métodos anticonceptivos, acompañado de un determinado ciclo menstrual en la mujer, tienen una probabilidad de entre un 25 y un 30% de conseguir un embarazo (2).

De acuerdo con esta capacidad de fecundidad espontánea, el 85% de las parejas sanas lograrán embarazo en el primer año de relaciones sexuales sin protección (3). Por tanto, cualquier pareja incluida en el 15% restante podrá acudir a la consulta del especialista en busca de ayuda (4-6).

Una de las causas que explica este alto porcentaje de parejas con infertilidad es, en su mayor parte, causado por el retraso de las parejas en tener su primer hijo. En la década de los 80, la edad para tener un hijo eran los 27, actualmente se retrasa a los 31 y cada vez son más las parejas que deciden tener familia pasado los 40. Los motivos de este retraso de la maternidad y paternidad son muy variados, pero destacar la incorporación de la mujer al trabajo y las dificultades para consolidar vida laboral y familiar (6).

Este retraso de la maternidad ha aumentado la edad de la mujer a la hora de concebir, convirtiéndose en una de las principales causas de infertilidad. El aumento de la edad hace que tanto la calidad ovocitaria como la reserva ovárica de la mujer disminuya y con ello la probabilidad de conseguir un embarazo de forma natural (2).

La edad de la mujer no es la única causa que explica la infertilidad. Un 40% de los problemas de infertilidad es causado por un factor masculino (alteraciones en la cantidad, calidad o movilidad de los espermatozoides en el eyaculado, factores genéticos, la alimentación, el consumo de drogas, alcohol, tabaco, etc.). Otro 40% de las causas es por un factor femenino (obstrucción de las trompas, endometriosis, síndrome

de ovario poliquístico, problemas genéticos, etc.), y un 20% de las causas no se conocen englobando muchas alteraciones en el grupo de origen desconocido (5).

La tasa de embarazo por ciclos de fertilización in vitro (FIV) se sitúa en el 31,1% haciendo que el 2,9 % de los nacidos en España sean mediante técnicas de reproducción asistida. El 30% de estas parejas que se someten a un tratamiento de reproducción no consiguen un niño vivo y esto es causado por un fallo repetido en ciclos consecutivos de FIV.

Los fallos en FIV pueden referirse a fallos en la fecundación in vitro, bien por un factor masculino como es la fragmentación del DNA espermático (7), la edad de la mujer que varía la calidad ovocitaria, la inducción de la respuesta ovárica, causas genéticas que afectan en la gametogénesis, la calidad embrionaria, fallos de implantación causados por la calidad endometrial influenciada por de la inducción de la ovulación (8, 9), la transferencia embrionaria que se ve afectada por el tipo de catéter , por el estrés de la paciente, por lesiones en el endometrio, etc. Estos fallos de FIV también se ven influenciados por el laboratorio de reproducción. Esta situación provoca que se realicen numerosos intentos hasta conseguir un embarazo. El número de intentos que deben realizarse es un tema controvertido desde hace años, por lo que se está intentando conocer cuál es el límite que hay que plantear a una pareja para dejar de intentar la gestación en FIV (10).

Casi el 90% de los embarazos por FIV se producen dentro de los cinco primeros ciclos no obstante, no se realizan más ciclos por causas financieras, cargas físicas, emocionales y de tiempo, por lo que realizar menos ciclos de FIV es menos estresante y económicamente más asequible (11). Los resultados de los tratamientos de reproducción asistida también dependen del contexto social (factores sociales y culturales) en la que esas técnicas son aplicadas, aunque la importancia del papel desempeñado por cada uno sigue sin estar claro (12).

Las técnicas de FIV en Ecuador cuestan entre 4.000y 8.000 dólares, y el costo total de los tratamientos puede llegar a 10.000 dólares. Con estos costos elevados podría suponerse que las pacientes que se someten al procedimiento son de clase alta, sin embargo resulta que muchas son parejas de recursos económicos escasos que en muchos

casos buscan el dinero para pagar los tratamientos en diversas fuentes como préstamos a familiares u otros prestamistas, o usando el dinero de préstamos concedidos para inversión en negocios (13).

Establecer un pronóstico respecto al resultado del tratamiento es importante no sólo para mejorar los resultados de los programas de reproducción asistida sino también para evitar su más frecuente complicación: las gestaciones múltiples de alto orden. En la actualidad, ya no se trata tanto de obtener gestaciones como de propiciar el nacimiento de fetos sanos y, para ello, conviene identificar factores pronósticos de implantación. En otras palabras, sólo conocer los factores clínicos que pronostican la gestación y las características del embrión que pronostican la implantación podrá permitir buenas tasas de embarazo.

1.1 JUSTIFICACION

Según el Anuario de Estadísticas Hospitalarias del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC), en el año 2010 se registraron 503 casos de infertilidad femenina, mientras que en 2011 la cifra ascendió a 578. La mayoría de casos se ha registrado en las provincias de Pichincha (266), Guayas (160) e Imbabura. De estos 578 registros, 396 causas no han sido identificadas, mientras que 157 son de origen tubárico.

Según la organización mundial para la salud (OMS) la prevalencia global de infertilidad es difícil de determinar, debido a la presencia de factores femeninos tanto como masculinos lo cual complica las causas que se pueden atribuir únicamente a la mujer y el resultado de un embarazo o el nacimiento del producto

Al completarse la encuesta de las tendencias nacionales, regionales y globales de infertilidad en la mujer de 1990, la cual fue terminada y publicada en el 2004 en colaboración con la OMS indica que 1 de cada 4 mujeres en países en vías de desarrollo ha presentado problemas de infertilidad. Un segundo estudio de la OMS publicado en el 2012 muestra que en general la prevalencia de infertilidad en 190 países es similar a los niveles y tendencias de 1990 al 2010 (13)

La fertilización in vitro (FIV) ha permitido la fertilización del 1% de recién nacidos vivos en los Estados Unidos cada año y un millón de bebés por año desde su inicio (14

,15). Para la mayoría de parejas infértiles la FIV ofrece la más alta tasa de nacimiento por ciclo de tratamiento; sin embargo la decisión de realizarse FIV luego de un intento fallido es un desafío debido al costo económico y un pronóstico incierto. La falta de información sobre como modificar los tratamientos para mejorar la probabilidad de las parejas de tener un hijo vivo puede contribuir a un aumento de gestaciones múltiples y posiblemente más tratamientos inútiles (16- 18).

Son pocas, relativamente, las transferencias que llegan a un embarazo a termino. Las estadísticas más favorables afirman que sólo el 45% de las parejas terminan con un hijo en casa, siempre que cada pareja candidata acepte someterse a cinco transferencias de embriones. Este resultado óptimo, publicado por el centro “estrella” mundial, se da en mujeres jóvenes (20 a 34 años), y disminuye con la edad: es sólo del 28,9% si tienen de 35 a 39 años, y cae al 14,4% para las mayores de 40 (10). Otras estadísticas dan cifras medias de 18,7% de embarazos (sólo llegarán a término el 75% aproximadamente), lo que supone un leve aumento desde el 15% de mediados de los ochenta (19). Como se puede comprobar, el rendimiento de la técnica es exiguo: para obtener un niño, es necesario, en el caso óptimo, haber empleado una media de 24 embriones: para cada niño nacido, en los matrimonios sin éxito se emplean 15 embriones (5 ciclos x 3 embriones = 15) y, en el matrimonio que termina con un hijo, otros 9 (aceptando que el embarazo se consiga al tercer ciclo: 3 ciclos x 3 embriones = 9). Esto equivale a un 4% de efectividad, que contrasta con las cifras de éxito de la naturaleza: se calcula que entre un 25% y un 65% de los óvulos fecundados naturalmente se implantan y provocan un embarazo que llega a término. En los casos menos favorables de FIV, el número de embriones perdidos se multiplica, y la efectividad es de sólo el 1%.

La probabilidad de que se produzca una gestación como consecuencia de una transferencia embrionaria depende de numerosos factores, tanto intrínsecos a la pareja, han sido identificados como factores pronóstico de gestación el número de ovocitos obtenidos y de embriones transferidos y la calidad embrionaria (20)

La edad de la mujer , la respuesta a la estimulación, la calidad del semen , la duración de la esterilidad, el número de intentos previos y la etiología de la esterilidad , también han sido citados como factores que influyen en el resultado final de la fecundación in vitro, en términos de tasa de gestación.

Lamentablemente, existen numerosos factores de confusión que pueden modificar el resultado final en el tratamiento de cada pareja y ello impide obtener conclusiones válidas con facilidad (21, 22), su influencia sobre el resultado de un producto vivo se desconoce. Aún así el pronóstico de FIV se ha guiado ampliamente en datos basados en la edad con pequeños ajustes sobre otros factores. (15)

Adicionalmente publicaciones previas donde se establecen posibles modelos para predecir el resultado de la FIV tienen utilidad limitada; algunos modelos predicen solamente el embarazo y no el término del mismo, otros se basan solamente en la edad de la paciente, mientras que la gran mayoría no han sido validados aún. (23-25).

La edad es un factor importante y de los pocos que ha demostrado su asociación directa con el resultado en la tasa de éxito (26). Establece que para mujeres con más de 43 años la tasa de embarazo era muy baja desde el primer intento y que no aumentaba aunque realizara más ciclos. Para mujeres de entre 38-39 años a partir del segundo ciclo (20%) la tasa se estabilizaba, mientras que para edades entre 35-37 años la tasa a partir del tercer ciclo (40%) no aumentaba significativamente. Para menores de 35 años al igual que para mujeres de hasta 37 la tasa de embarazo a partir del tercer ciclo se estabiliza, aunque tienen un mayor éxito de embarazo en los dos primeros ciclos (36%) (26).

Según la red latinoamericana de reproducción asistida de acuerdo con los reportes de 145 clínicas en 12 países en el año 2011 se realizó un total un total de 41,232 procedimientos, que corresponden a 28,065 ciclos homólogos (4,089 ciclos iniciados de FIV y 23,976 ciclos iniciados de inyección intracitoplasmática (ICSI) (27, 28). Treinta y ocho por ciento de ciclos de FIV/ICSI fueron realizados en mujeres entre 35 y 39 años; y 25% fueron realizadas en mujeres de 40 y más años. Las tasas de parto por aspiración en ciclos de ICSI y FIV fueron 20.7% y 23.9%, respectivamente; la frecuencia de parto múltiple fue 22.3% (21.0% dobles y 1.3% triples y mayores). Cuando se transfirió > 2 embriones, no hubo un aumento significativo ni en la tasa de parto ni en la frecuencia de parto gemelar. Sin embargo, la proporción de parto triple aumentó significativamente cuando se transfirió tres o más embriones. Los partos múltiples se asociaron con un aumento significativo en la prematurez y mortalidad perinatal. En ciclos FIV/ICSI, la tasa de parto al transferir electivamente un embrión fue 19.8%, y al transferir dos

embriones 35.8%. En mujeres con 34 y menos años, estas tasas fueron 29.6% y 39.5%, respectivamente (29,30).

La infertilidad es un problema frecuente, para varias parejas la única opción de tener un hijo es someterse a técnicas de reproducción asistida la cual puede ser optimizada al identificar y mejorar aquellos factores que pueden llevar a la gestación, disminuyendo así el estrés emocional de las pacientes y la carga económica que representa un tratamiento de FIV; al momento en nuestro país no se han realizado trabajos de esta índole, por lo que no contamos con un perfil de la mujer infértil en el Ecuador ni se han establecido pautas para el éxito o fracaso de FIV la cual al momento se lleva a cabo en varios centros privados de nuestro país.

1.2 ANTECEDENTES

Analizar los factores pronósticos que inciden en el éxito o fracaso de las técnicas de FIV, supone realizar un estudio pormenorizado de todos los factores que pueden implicarse durante todo el ciclo de FIV, desde la llegada de la pareja a la clínica, hasta el regreso a casa tras la transferencia (31). La mejora de los resultados de las técnicas de reproducción asistida es una preocupación constante de los profesionales de la reproducción. Los fallos son de origen multifactorial y por tanto difíciles de valorar.

No cabe duda que uno de los factores más importante es la calidad embrionaria, la cual a su vez depende fundamentalmente de la edad de los gametos. Es por ello que la cuestión más importante será como conseguir buenos embriones a partir de los gametos y que estos sean óptimos de cara a sus posibilidades de implantación (32 – 35).

Los fallos en FIV pueden estar dados, bien por un factor masculino como es la fragmentación del DNA espermático (7), la edad de la mujer que varía la calidad ovocitaria, la inducción de la respuesta ovárica, causas genéticas que afectan en la gametogénesis, la calidad embrionaria, fallos de implantación causados por la calidad endometrial influenciada por de la inducción de la ovulación (8, 9) La edad de la mujer es uno de los puntos más importantes ya que la tasa de fertilidad tiende a descender sustancialmente en dichos segmentos etarios a consecuencia de la evolución natural de la reserva ovárica (36).

Las observaciones clínicas sobre los efectos del peso corporal en ciclos de FIV-ICSI son conflictivas, debido a que muchos estudios analizan pocos casos y están mal diseñados. Sin embargo varios autores han llegado a la conclusión que el sobrepeso y la obesidad conlleva una estimulación deficiente con gonadotrofinas, menores tasas de éxito y mayores probabilidades de aborto (37, 38).

Toda mujer que entra a un programa de reproducción asistida se somete a múltiples estudios entre estos lo llamados marcadores de reserva ovárica, en particular la FSH, se ha observado que la predicción de éxito de la FIV es superior al usar este parámetro, independientemente de la edad y de otros factores clínicos pronósticos (35, 39).

Existen múltiples factores que influyen en el resultado de una FIV aún no mencionados, producto de varias investigaciones asociadas a los resultados de fertilización in vitro entre los más estudiados se encuentran los factores femeninos como los miomas, endometriosis e hidrosalpinx .

Cuando hablamos del efecto del hidrosalpinx encontramos numeroso estudios en los que se ha encontrado que, en los ciclos de FIV, las pacientes con hidrosalpinx tienen la mitad de tasas de gestación que las pacientes que no lo tienen (40,41).

La endometriosis es una de las causas más comunes de subfertilidad, por lo que se han dirigido diversos estudios, con diversos enfoques de su tratamiento o no, distintos tipos de tratamiento (quirúrgico, medicamentoso o ambos) y el papel de esta en los procedimientos de reproducción asistida. Los resultados de FIV obtenidos en mujeres intervenidas de endometriosis *versus* mujeres no intervenidas. No encontraron diferencias significativas en cuanto al tiempo de estimulación. Sin embargo, observaron que las mujeres que fueron objeto de estimulación ovárica sin cirugía previa necesitaron una dosis inferior de gonadotropinas, mientras que los niveles de estradiol el día de la HCG fueron superiores. A pesar de ello, ambos grupos presentaron similar número de ovocitos maduros, tasa de fertilización, embriones obtenidos por ciclo, embriones transferidos, tasa de embarazo o abortos (42).

El tratamiento quirúrgico de la endometriosis en mujeres infértiles asintomáticas es controvertido, ya que la cirugía provoca un daño ovárico con descenso de la reserva folicular, comprometiéndose, por tanto, la respuesta del mismo a la estimulación con

gonadotrofinas. En un estudio retrospectivo, exponen que la realización de una cistectomía laparoscópica en manos expertas no compromete la respuesta ovárica en mujeres sometidas a TRA (43). El equipo de García Velasco, concluye que la cistectomía laparoscópica no comprometen el número ni la calidad ovocitaria obtenidos tras una TRA, como tampoco ofrece beneficioso mejoras en los resultados de FIV. En mujeres endometriosis cas asintomáticas se optara directamente a FIV, mientras que en mujeres sintomáticas se realizara previamente una cistectomía laparoscopia (44).

Un estudio prospectivo randomizado controlado informa sobre un incremento en la tasa de embarazo tras FIV en pacientes con endometriosis, tras haber sido tratadas con análogos durante 3 meses (45). En un reciente estudio retrospectivo (46) se comunica que las mujeres con endometriosis moderada-severa presentan peores resultados en FIV que el grupo control (menor respuesta ovárica, tasa de fertilización e implantación). El tratamiento quirúrgico no parece incrementar la respuesta ovárica a las gonadotropinas ni incrementar la tasa de implantación, por tanto, recomiendan no realizar cirugía previa a un tratamiento de FIV en pacientes asintomáticas, reservándose solo para aquellos casos sintomáticos o que precisen un diagnóstico (47).

Se ha asociado la presencia de miomas con la infertilidad, ya sea por distintos factores esta relación ha ido en aumento (edad de las pacientes), pero la mayor parte de los estudios publicados no han sido ensayos controlados y randomizados, ni tampoco corregidos por otros factores como la edad, posición, tamaño, número de fibromas u otros factores de infertilidad. Solo en el 1,0 a 2,4% de las pacientes infértiles encontraremos el mioma como única causa posible de su problema (48,59). Sin embargo, la presencia de miomas parece asociarse a una disminución de las probabilidades de embarazo clínico o parto (50,51).

El hecho de repetir varios ciclos de FIV-ICSI no supone una disminución en el número de ovocitos recuperados. En un estudio retrospectivo, multicéntrico, realizado con 330 mujeres holandesas, que habían efectuado, al menos, siete ciclos consecutivos de FIV, no se observaron diferencias significativas (52).

Al hablar de factor masculino nos vamos a referir concretamente a las características del semen y de los espermatozoides que pueden influir en el resultado de una fertilización

in vitro. Un estudio sugieren que no existe diferencia entre un espermograma normal o uno con alteraciones según la clasificación de la OMS cuando se trata de FIV, se encontró que la tasa de embarazo por año fue igual en aquellos hombres con normozoospermia que en aquellos que según OMS tenían semen defectuoso (53), otros estudios mencionan a la motilidad espermática como el factor más importante, observando una correlación significativa entre una buena movilidad y la formación de dos pro núcleos (54) .

Un grupo de investigadores de la Universidad de Stanford ha presentado un test que predice las posibilidades de tener un hijo mediante FIV tras un primer fracaso."Nuestros resultados indican que el primer ciclo de FIV puede proporcionar una predicción cuantitativa y personalizada sobre la probabilidad de tener un recién nacido vivo en un tratamiento posterior" (55). Este concepto es radicalmente distinto del paradigma actual, en el que la edad es el principal factor de predicción.

A pesar de estar influidos por múltiples variables paternales y del embrión, y sus potenciales interacciones, lograron establecer que las posibilidades de obtener un recién nacido vivo mediante FIV pueden ajustarse a una investigación científica rigurosa y pueden predecirse, concluye el trabajo (56).

Además de ayudar en la toma de decisiones, esta herramienta predictiva puede usarse para determinar el número de ciclos de FIV que necesitaría cada paciente para tener un hijo, para identificar a las candidatas ideales para la transferencia selectiva de embriones, para determinar cuáles son los factores de riesgo para madres e hijos, etc. (6)

Así podemos decir que los principales predictores de embarazo en IVF son: edad, años de infertilidad, FSH basal, número y calidad de ovocitos aspirados y fertilizados, número y calidad de embriones trasferidos; los cuales han demostrado en estudios previos afectan el curso de una FIV. Aún queda por demostrar la influencia de factores como la endometriosis, la miomatosis, las adherencias, entre otras patologías ginecológicas que podemos encontrar en a mujer infértil pueden o no influir en el resultado final.

CAPITULO II: REVISIÓN BIBLIOGRAFICA

2. FERTILIZACIÓN IN VITRO

2.1 INTRODUCCIÓN

La capacidad reproductiva natural del hombre es difícil de calcular, pues va a depender en gran parte de factores socioculturales, que, no sólo varían entre culturas, sino que también cambian con el tiempo (1).

La esterilidad es la incapacidad de concebir después de un año de mantener relaciones sexuales regulares sin protección anticonceptiva (OMS).

Hoy, para definir a las parejas con problemas para conseguir embarazo se utiliza el término infertilidad, entendiéndose como dificultad para concebir (56).

Con un bajo potencial reproductivo siendo la fecundidad mensual máxima de una pareja joven con menos de 30 años no superior al 30%(57-59). Por tanto en la población normal un 60% podría quedar gestante en 6 meses, el 80% en 12 meses y un 90% en 18 meses. En países industrializados se admite que unas 1200 nuevas parejas por cada millón de habitantes y año tienen problemas de fertilidad (60). Muchas de ellas gestarían espontáneamente, pero no hay duda de que sus tasas mensuales de concepción espontanea son muy inferiores a las que las actuales técnicas de reproducción asistida podrían ofrecerles.

Las tasas de esterilidad son variables y distintos estudios epidemiológicos las sitúan entre un 14-16% (61,62). Debería hablarse no de una esterilidad absoluta, sino de distintos grados de subfertilidad que pueden tener mayor o menor trascendencia en función del tiempo de evolución y de la edad de la mujer.

La investigación en esterilidad podría comenzar tras un año de relaciones sexuales sin protección. Distintos factores asociados podrían ser indicativos de iniciar a los 6 meses el estudio (más de 35 años en la mujer, anormalidades menstruales, historia de enfermedad pélvica, testicular o cirugías a estos niveles). La esterilidad ocasiona estrés

y este puede influir en el tratamiento. La expectación de las parejas al iniciar su estudio y posterior tratamiento es variable.

La esterilidad puede ser de causa femenina, masculina o mixta cuando afecta a los dos miembros de la pareja. Las causas pueden ser absolutas o relativas, y en este último caso, la fertilidad dependerá del otro miembro de la pareja. No siempre hay una única causa de esterilidad, encontrándose dos o más causas en casi un 30% de los casos (63).

No hay que olvidar, para entender la percepción que la sociedad tiene actualmente de los problemas de esterilidad, los espectaculares avances tecnológicos que se han dado lugar en los últimos 30 años en este campo. La introducción de la fecundación in vitro y otras técnicas de reproducción asistida y el progreso en el conocimiento del ciclo ovárico y biología de la reproducción han logrado mejorar de forma espléndida el pronóstico de la pareja estéril.

La variedad de tratamientos para solucionar problemas de esterilidad, así como su disponibilidad, han aumentado exponencialmente en los últimos 25 años.

Los médicos son más conscientes de la importancia de la esterilidad y están mejor formados para evaluar y tratar sus causas y los medios de comunicación se hacen eco de estos avances y mejoras en el campo de la reproducción humana.

Todos estos factores hacen que la esterilidad se haya hecho más notoria y más aceptada socialmente y que las parejas con dificultades para concebir cada vez estén más dispuestas a solicitar un diagnóstico y tratamiento adecuado (64).

Así, aunque la prevalencia de la esterilidad no ha variado significativamente, sí ha aumentado la demanda de tratamientos para lograr la gestación deseada (65).

2.2 HISTORIA

Con el devenir de los años se ha producido un gran progreso en el área de la reproducción asistida, especialmente desde el nacimiento de Louise Brown en Inglaterra en el año de 1978, primer bebé producto de la fusión extracorpórea de gametos y gracias

a la tenacidad y profesionalismo de los pioneros en esta técnica, los doctores Robert G Edwards y Patrick Steptoe (66)

El fusionar un óvulo y un espermatozoide humanos fuera de la mujer y la transferencia posterior del embrión resultante a un útero, es relativamente un hecho reciente y de rápida evolución que se ha convertido en una nueva técnica para solucionar los problemas de la pareja estéril. Los primeros reportes de una implantación exitosa y embarazo posterior al uso de esta técnica en seres humanos se publicaron durante la década de los 70. (67-69) Desde esa época hasta la fecha las técnicas conocidas como fertilización in vitro (FIV), transferencia de embriones (TE), y transferencia intratubaria de gametos (GIFT) han conducido a nuevos conocimientos sobre la interacción de los gametos y el desarrollo embrionario temprano, así como el advenimiento de miles de embarazos normales.

La historia de la FIV tiene sus orígenes en 1890 cuando Walter Heaper transfirió exitosamente embriones de conejo. Heaper tomó dos embriones recuperados después de lavar las trompas de una coneja fecundada horas antes y luego transfirió éstos embriones a las trompas de una coneja de raza belga; después de algunos días nacieron 6 conejos completamente sanos. Hubo en esa época varias dudas durante mucho tiempo sobre los resultados exitosos de la FIV en animales, y no fue hasta que en 1959 por los experimentos obtenidos por Chang en conejos, que se supo inequívocamente sobre la realización de la FIV (70-72)

Además de su enorme utilidad para el tratamiento de la mayoría de parejas estériles, el interés de la FIV y TE ha aumentado en otras áreas de investigación. El reporte realizado por Short al Comité de Ética de los Estados Unidos describe aplicaciones de estas técnicas para investigar anticoncepción, cáncer y explorar el origen de la evolución humana (9). Adicionalmente han estimulado la investigación para descubrir las causas e incidencia del aborto espontáneo. Sin embargo, mientras que el área científica y clínica de estas técnicas se han perfeccionado durante el tiempo, el debate ético entre las sociedades también ha aumentado; las interrogantes se centran principalmente en los aspectos morales y legales de la FIV (73,74) con opiniones encontradas entre grupos religiosos y sociales. Otro problema involucrado en el tratamiento de esterilidad es el stress y la angustia que experimenta la pareja estéril (75). Tanto estas parejas como los miembros del grupo de una clínica de reproducción

asistida son partícipes de esto y como consecuencia de ello se requieren de grupos de soporte psicológico.

El establecimiento de clínicas de reproducción a nivel mundial ha aumentado; una parte debido a que ha disminuido el miedo sobre posibles malformaciones congénitas causadas por las técnicas de reproducción asistida: de los primeros 100 niños nacidos vivos con éste procedimiento solo un niño tuvo un defecto, relacionado con una anomalía cardíaca (76). De ahí en adelante más de 500.000 niños han nacido sin un incremento en el índice de malformaciones congénitas en comparación con la población general.

La fecundación asistida se realiza en el país desde 1990, y que el primer bebé fruto de este método nació el 10 de junio de 1992, con la intervención del Dr. Iván Valencia, del Centro Médico de Fertilidad y Esterilidad en Quito

2.3 FERTILIZACION IN VITRO

El proceso de la reproducción ha fascinado a la humanidad desde la Antigüedad y cuando, en 1978, nació la primera niña tras una Fecundación in Vitro, lo que parecía la culminación de siglos de investigación, sólo fue el inicio de una nueva era de avances en el conocimiento de la reproducción humana

La idea de partida era inicialmente bastante clara: en los casos de esterilidad de origen tubárico se podía esquivar el obstáculo, tomando el óvulo de un extremo de la obstrucción, fecundándolo in vitro, para después implantarlo en su lugar de destino, el útero, detrás de la obstrucción causante de la esterilidad.

La técnica, después de muchos intentos fallidos, dio resultado. Antes hubo que descubrir el procedimiento necesario para capacitar los espermatozoides in vitro, pues este procedimiento esquivaba, no sólo la trompa obstruida, sino también el proceso natural de capacitación que ocurre en el cuello uterino, donde los espermatozoides recalán antes de ascender por el cuerpo uterino, en su camino para la fecundación.

Con los años, la fecundación in vitro (FIV) se ha convertido en la técnica más utilizada en reproducción asistida tratando también otras causas de infertilidad, incluyendo a

pacientes que no han logrado embarazo con otras técnicas como la inseminación artificial (77).

La FIV se define como unión de un óvulo y un espermatozoide en un medio de cultivo en el interior de una incubadora que reúne las oportunas condiciones de temperatura, humedad y concentración de gases. Consiste en una secuencia de pasos muy coordinados que comienza con la hiperestimulación ovárica controlada con gonadotropinas exógenas, seguida de la recuperación de los ovocitos de los ovarios bajo ecografía transvaginal, fecundación en el laboratorio y transferencia transcervical del embrión o embriones al útero.

2.3.1 Estimulación de la ovulación

Existen numerosas pautas para la FIV.

Habitualmente combinan la supresión hipofisaria con agonistas de la GNRH con la estimulación ovárica producida por la administración de gonadotropinas. El régimen de estimulación seleccionado para una mujer debe estar basado en la edad, la respuesta a estimulaciones previas y la reserva ovárica. La finalidad de la estimulación ovárica en la FIV, es recolectar un número adecuado de ovocitos maduros con el menor riesgo para la paciente (33).

Los fármacos que se utilizan para estimular la ovulación en las pacientes que se someten a TRA son:

- Citrato de clomifeno: Fácil de usar y económico, hay controversia en los estudios respecto a las tasas de gestación que consigue (77,78).
- HMG: Gonadotropina obtenida a partir de la purificación de la orina de la mujer menopáusica. De aplicación intramuscular, ha sido muy empleada, pero debido a su alto grado de impurezas y a la aparición de las nuevas FSH, cada vez se usa menos. Su componente de LH no beneficia a las pacientes con alteraciones ovulatorias o Síndrome de ovario poliquístico (SOP), aunque todavía se sigue utilizando ya que se precisa menos dosis, con menos duración del tratamiento y menor coste (79).
- FSH muy purificada: De mayor pureza que la HMG.
- FSH recombinante: De aplicación subcutánea y con un 100% de pureza, no contienen LH.

- HCG (urinaria a partir de orina de mujeres menopáusicas o recombinante): Se utiliza para inducir el pico de LH y la ovulación cuando se logran folículos óptimos. Así, según la hora de administración de la HCG se calcula el momento ideal para realizar la TRA elegida (la ovulación se produce de 24 a 36 horas después de la administración de la HCG) (80 - 82).

Existen múltiples protocolos de tratamiento según los autores, pero todos se apoyan en la administración inicial de inductores de la ovulación (citrate de clomifeno gonadotropinas) hasta conseguir folículos de al menos 17 mm, (el número varía dependiendo de la técnica a utilizar) momento en el cual se administra HCG (también en dosis variables según autores) y se programa la técnica más adecuada en cada caso (83).

2.3.2 Monitorización de la estimulación ovárica

La monitorización de la estimulación ovárica tiene como finalidad la optimización del ciclo para mejor coordinación de la maduración folicular final y conseguir un buen número de ovocitos, y también la detección precoz y prevención del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO).

En un ciclo largo con agonistas de la GnRH se suelen realizar al menos tres controles ecográficos: control de frenado en día 3 previo al comienzo de la estimulación con gonadotropinas, en día 7 a 9 para control del desarrollo folicular, y en día 11 a 14 para ajustar el momento de administración de la hCG.

Estos controles se acompañan de determinaciones séricas de estradiol para completar la información obtenida por ecografía y evitar el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), ya que la aparición y severidad de este, se ha correlacionado con dichos niveles séricos (84).

Se han revisado tres estudios, dos de ellos estudios randomizados y controlados, en los que se comparó la monitorización del ciclo con controles ecográficos exclusivamente, *versus* controles ecográficos más determinaciones hormonales en pacientes normo respondedoras, tratadas con ciclo largo de agonista de la GnRH y gonadotropinas. En ninguno de ellos se encontraron diferencias significativas comparando tasas de gestación e índice de SHO (85-87).

2.3.3 Maduración folicular con HCG

La molécula de HCG se usa como tratamiento estandarizado para imitar el pico de LH e Inducir la maduración folicular requerida para la recogida de ovocitos. Esta acción es debida a la similitud estructural de ambas moléculas que hacen que la HCG pueda actuar sobre los receptores periféricos de LH.

En el año 2000, se publicó un estudio randomizado que comparaba el uso de HCG recombinante con la HCG urinaria en cuanto a número de ovocitos reclutados, tasa de “niño nacido vivo” e incidencia de SHO, sin encontrar diferencias en ninguno de los parámetros estudiados (88).

Otro estudio randomizado comparo 250 mg de HCG recombinante, 500 mg de HCG recombinante y HCG urinaria (10.000 U.I.). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a tasa de gestación clínica (35%, 36% y 35,9%), nacimientos de niños sanos (87,9%, 84,4% y 84,8%) o índice de SHO (3,25%, 9% y 3,1%) (89).

2.3.4 Punción folicular

De forma casi universal, en todos los Centros de Reproducción Asistida, se ha adoptado la punción folicular transvaginal mediante guía ecográfica, como método más eficaz y seguro para la obtención de ovocitos en ciclos de FIV.

También esta aceptado que este procedimiento es doloroso e incómodo. Para aliviar dicho dolor se debe escoger una técnica que a la vez sea efectiva, segura para la paciente y lo menos toxica para el ovocito, de tal manera que no impida el desarrollo embrionario posterior.

De las muchas posibilidades anestésicas y analgésicas, métodos como la anestesia peridural serían teóricamente ideales, ya que no se produce un paso significativo de los fármacos a nivel sistémico, y por tanto no interferiría en el desarrollo embrionario; sin embargo, es una técnica que requiere médicos más experimentados y además es más invasiva para la paciente. Técnicas como la sedación o anestesia general tienen como ventaja la sencillez de administración, y como desventaja el probado paso del fármaco a nivel de líquido folicular, con su potencial poder toxico (90).

Un estudio randomizado y controlado encontró una mayor puntuación en la escala del dolor usando sedación con midazolam o ketamina, comparados con anestesia general con fentanilo o propofol. A pesar de ello, no hubo diferencias en el grado de satisfacción ni en las tasas de embarazo (91).

Otro estudio randomizado comparando sedación con midazolam o remifentanil, con anestesia con propofol o fentanil, encontró resultados similares, excepto que el nivel de satisfacción de las pacientes fue significativamente más alto en el segundo grupo (92).

Al comparar anestesia peridural con sedación, el alivio del dolor fue más efectivo pero no hubo diferencias en la tasa de gestación observada en los dos grupos (93).

El uso de óxido nitroso usado en anestesia general en un estudio controlado pero no randomizado, presento una menor tasa de gestación clínica comparado con anestesia local (94).

Una técnica que inicialmente se realizaba era el lavado folicular durante la punción, con la intención de obtener un mayor número de ocitos que los obtenidos por aspiración sola.

En tres estudios randomizados y controlados se comparó la aspiración simple con aguja de una vía con el lavado folicular con aguja de doble vía. Los tres fueron realizados en pacientes con más de tres folículos maduros, y no encontraron diferencias significativas en cuanto a número de ovocitos recogidos ni en la tasa clínica de embarazo. Si se observaron diferencias en cuanto a mayor tiempo requerido por el procedimiento y más dosis de anestésico gastadas en el grupo de lavado folicular (95 -97).

Aunque no hay estudios al respecto, el lavado folicular podría tener valor en pacientes con menos de tres folículos maduros.

2.3.5 Transferencia embrionaria

La transferencia embrionaria es el último acto del complejo proceso de la FIV. Se ha postulado clásicamente que la meticulosidad en la transferencia embrionaria es esencial en el éxito de la FIV. Sin embargo, la transferencia embrionaria no ha evolucionado de forma paralela al resto de procedimientos que se siguen en un ciclo de FIV.

La implantación embrionaria se sustentaría en tres pilares: el embrión, la receptividad endometrial y la técnica de la transferencia.

A pesar de la progresiva mejora de los resultados de la FIV sigue existiendo una gran diferencia entre el número de embriones transferidos y los embarazos obtenidos. Tasas

de implantación entre el 20% y 30% son consideradas normales en un programa de FIV. Esta discrepancia se ha atribuido fundamentalmente a anomalías cromosómicas de los embriones y a alteraciones en la receptividad uterina, si bien otra causa del bajo número de embriones que se implantan podría atribuirse a deficiencias en la técnica de la transferencia. En los últimos años, la ultrasonografía ha permitido observar las imágenes intrauterinas de la transferencia, aumentando así el interés de los clínicos por su metodología.

Para la realización de una transferencia embrionaria se coloca a la paciente en posición de litotomía. El cuello uterino es expuesto con la ayuda de un espejo bivalvo y se procede a la limpieza cervical. Se puede eliminar el moco cervical con la ayuda de una jeringuilla, de un catéter de teflón o con torundas bañadas en suero fisiológico o medio de cultivo. Una ecografía abdominal permitiría conocer la posición del útero, la angulación del cérvix, la longitud de la cavidad endometrial y las características del endometrio. La vejiga puede estar llena o no.

Existen varios tipos de catéter de transferencia. Pueden utilizarse precargados con los embriones. En este último caso, el médico introduce en primer lugar la parte externa del catéter (o guía) hasta alcanzar la situación deseada. Posteriormente, la parte interna del catéter se utilizara para cargar los embriones en el laboratorio y se introducirá en el útero a través de la guía.

Llegados al punto deseado para el depósito de los embriones (con la ayuda de ecografía o no) se procede a descargarlos suavemente con la ayuda de una jeringa. A continuación, se retira cuidadosamente el catéter y se examina en la lupa para asegurar la descarga de los embriones. En caso necesario se repetirá el proceso. La paciente permanecerá en reposo.

En la literatura se estudian diferentes factores que pueden influir en el resultado de la transferencia embrionaria

La transferencia embrionaria es uno de los pasos más controvertidos, conflictivos y delicados del ciclo de FIV. Por tanto, son numerosos los autores que se han centrado en intentar definir una metodología lo más adecuada posible.

La técnica que se ha extendido más en todos los centros de reproducción asistida es la transferencia embrionaria intrauterina a través de canal cervical.

El tipo de catéter usado en la transferencia puede influir en la tasa de gestación (98). Es difícil unificar criterios dada la amplia variedad de catéteres de transferencia embrionaria que hay en el mercado. Pero algunos estudios tanto randomizados como no, apuntan hacia la posibilidad de que algún tipo de catéter blando podría ser más efectivo que otros tipos, en casos estándar (99-101).

Respecto al grosor y las características del endometrio valorados por ecografía el día de administración de la HCG, existe una gran controversia sobre el resultado de un ciclo de FIV. Una serie de estudios observacionales llegaron a conclusiones similares en cuanto a la media de grosor endometrial, límite que podría condicionar la implantación; este oscila entre 8,6 y 12 mm. En estos estudios no se ha descrito ningún caso de gestación con un grosor endometrial inferior a 5 mm (102). Este podría ser un criterio para criopreservar los embriones y posponer la transferencia para un ciclo con terapia hormonal para la estimulación endometrial. Aun así, hay otro estudio que concluye que el grosor endometrial reducido solo tendría un papel marginal en la implantación (103). Un grosor endometrial mayor de 14 mm también se relacionó en otro estudio descriptivo con una menor tasa de gestación (104). En cuanto a otras características del endometrio, como su volumen en ecografía 3D, no se correlacionó claramente con la tasa de embarazo (105, 106).

La necesidad de guía ecográfica durante la transferencia embrionaria, debido a que es una técnica que complica ligeramente el procedimiento, ha suscitado la aparición de diversos estudios randomizados (107-110) y no randomizados (111, 112) para evaluar su conveniencia.

Un meta análisis que incluyen en total 2.051 transferencias embrionarias, encontró un aumento significativo de la tasa de embarazo con la realización de transferencia eco guiada (OR 1,42, 95% IC 1,17-1,73).

Otro motivo de controversia es en qué día de desarrollo se deberían transferir los embriones: en día 2/3, o fase de blastómero *versus* 5/6, o fase de blastocito. Un meta análisis (113 - 117) concluyó que la tasa de gestación por ovocito recogido no presenta diferencias significativas entre los dos grupos (OR 0,92, 95% IC 0,64-1,32), pero la tasa de gestación y de niños nacidos por transferencia fueron mayores en el grupo de día 5/6 (OR 1,41, 95% IC 1,0-1,98). El autor se plantea si este último resultado no está sesgado a costa de las pacientes que no llegaron a la transferencia en el grupo de blastocito).

Respecto al reposo en cama posterior a la transferencia (tema siempre planteado por las pacientes ante dicho procedimiento) los resultados de un estudio randomizado y controlado con 182 pacientes, que se dividieron en dos grupos: uno que hacía reposo en cama durante los 20 minutos posteriores y otro que hacía 24 horas, no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a tasa de embarazo, tasa de aborto y tasa de gestación múltiple (118).

2.3.6 Reposo post-transferencia embrionaria

Históricamente, se consideraba necesario un reposo post-transferencia de hasta 24 horas de duración como medida favorecedora para la implantación embrionaria.

Dos estudios prospectivos y randomizados comparan el reposo de 24 horas post-transferencia con la movilización precoz. Botta *et al.* (118) comparan un grupo de pacientes con reposo de 24 horas y un grupo con reposo de 20 minutos post-transferencia. No existieron diferencias entre las tasas de embarazo (24,1 vs 23,6%), ni de tasas de aborto (19 vs 18, 1%) entre ambos grupos.

Amarin *et al.* (119) comparan un grupo con 24 horas de reposo con uno de 1 hora de reposo. Las tasas de embarazo clínico (21,5 vs 18,2%) fueron similares para ambos grupos. La tasa de implantación fue significativamente mayor para el grupo con reposo de una hora (14,4 vs 9%).

Aunque la evidencia es limitada y son necesarios estudios más amplios, se puede aceptar que el reposo superior a 20 minutos no mejora los resultados.

2.3.7 Transferencia de embriones congelados

La transferencia de embriones congelados en ciclos anteriores por excedente de estos, o por riesgo de SHO de la paciente, es un procedimiento habitual en todos los Centros de Reproducción Asistida.

La preparación de la paciente para dicha técnica puede realizarse mediante un ciclo natural o mediante preparación endometrial con suplementación hormonal exógena, con o sin administración previa de análogo de la GnRH (120, 121).

En pacientes anovulatorias o con ciclos irregulares, el protocolo de preparación endometrial exógeno parece consensuado (122). La controversia aparece en pacientes con ciclos regulares.

En un estudio semi-randomizado, pacientes con ciclos regulares se distribuyeron entre dos grupos: en uno de ellos fueron tratadas con análogo de la GnRH, y posteriormente recibieron terapia hormonal sustitutiva secuencial con valerianato de estradiol oral y progesterona intramuscular; en el otro se les controló su ciclo natural. Otras pacientes anovulatorias o con ciclos irregulares fueron directamente incluidas en el primer grupo sin randomizar. Los dos grupos no presentaban diferencias en cuanto a datos epidemiológicos y de laboratorio (número de oocitos recogidos o número de embriones congelados). No se encontraron diferencias significativas en cuanto a tasas clínicas de gestación por ciclo (123).

En estudios descriptivos en pacientes sometidas a transferencia de embriones congelados con cancelación del ciclo previo para reducir el riesgo de SHO, no se observaron diferencias en cuanto a tasa de gestación comparando ciclos naturales con ciclos que recibieron terapia hormonal, con o sin análogos de la GnRH previos (124-126). En un estudio randomizado controlado comparando ciclos con terapia hormonal sustitutiva, con o sin previo tratamiento con análogo de la GnRH, no se observaron diferencias significativas en cuanto a tasas de embarazo por transferencia (26,4% con GnRH y 21,1% sin GnRH) (127).

2.4 INDICACIONES DE FIV POR FACTOR FEMENINO

Los dos motivos más frecuentes para indicar una FIV por factor femenino, lo constituyen el factor tubárico y la endometriosis.

2.4.1 Factor tubárico.

Se estima que los factores tubáricos representan el 14% de las causas de subfertilidad en las mujeres. Existen diversos tipos de oclusión de acuerdo a su localización: proximal, media y distal.

Dentro de la enfermedad tubárica se incluyen:

- La obstrucción por adherencias pélvicas secundarias a infección,
- La endometriosis,
- La cirugía pélvica previa.

En la actualidad uno de los factores más claros de esterilidad tubárica es la presencia de hidrosalpinx. A las mujeres con diagnóstico de hidrosalpinx se les debe recomendar salpinguectomía preferentemente por vía laparoscópica, previa a un ciclo de fecundación in vitro (45, 46).

La salpinguectomía realizada por hidrosalpinx antes de la fecundación in vitro incrementa sustancialmente las tasas de embarazo, implantación y recién nacido vivo. Los datos existentes en la actualidad son suficientes para poner de manifiesto que la ligadura proximal es tan eficaz como la salpinguectomía de la trompa afectada (47, 48). Existen numerosas técnicas para realizarla, sin embargo en diversas revisiones se opta por la vía laparoscópica por tener menos efectos adversos, menos días de hospitalización y menos trauma comparados con una laparotomía. Se han propuesto diversas técnicas quirúrgicas para el tratamiento de los hidrosalpinx (Salpingostomía, drenaje del hidrosalpinx), pero no hay estudios que comparen dichas técnicas.

La terapéutica apropiada en casos de infertilidad tubárica depende de la selección de la paciente y esta debe hacerse de acuerdo a circunstancias clínicas específicas con el fin de ofrecer a las parejas el mejor porcentaje de éxito.

2.4.2 Endometriosis

En los documentos de consenso de la SEGO, el grupo de expertos en endometriosis aconseja que el diagnóstico de endometriosis solo debe hacerse mediante laparoscopia, y además insta a un diagnóstico laparoscópico ante una tumoración ovárica mayor de 3 cm. Sobre todo porque no existe certeza de que sea un endometrioma hasta no realizarse una laparoscopia (128).

El impacto de los endometriomas en las técnicas de reproducción asistida es controvertido. La endometriosis en estadios avanzados podría alterar la anatomía fisiológica, dando lugar a problemas de fertilidad.

La presencia de endometriomas puede alterar la calidad ovocitaria (exposición a productos inflamatorios del líquido peritoneal) en el ovario ipsilateral, al igual que la tasa de fertilización e implantación. No obstante, el mecanismo preciso por el cual la endometriosis puede afectar la fertilidad es desconocido. Algunos autores sostienen que

la endometriosis en si afecta al número de ovocitos recuperados, pero no a la calidad embrionaria ni a la tasa de embarazo (129).

La teoría clásica de que los endometriomas requieren tratamiento quirúrgico para mejorarla fertilidad no ha sido probada. En realidad, estudios retrospectivos han publicado que las mujeres jóvenes intervenidas de endometriosis presentan una menor respuesta a las gonadotropinas. Tales resultados sugieren que, al final, los efectos adversos de la endometriosis sobre la fertilidad se deben más bien a la cirugía, que a la endometriosis en si (la cirugía lesiona el ovario, comprometiendo la reserva folicular, dando lugar a una pobre respuesta del ovario a las gonadotropinas y un incremento del riesgo de menopausia precoz) (130).

Los parámetros que indican la realización de una cirugía son la edad de la paciente y presencia de síntomas (dolor pélvico) fundamentalmente. El tratamiento quirúrgico es de primera línea en pacientes con dolor. El intervalo de tiempo entre la realización de una cirugía y el inicio de una TRA no tiene impacto en los resultados de un ciclo de FIV. La re intervención tampoco se ha demostrado que comporte beneficios. La cirugía de pequeños endometriomas no ofrece beneficios en los resultados de FIV-ICSI.

A pesar de que en la práctica clínica habitual la FIV sea considerada como tratamiento de elección en la endometriosis grado III/IV, no existe evidencia alguna de que la FIV sea más eficaz que el tratamiento expectante en el manejo de la esterilidad asociada a este grado de endometriosis.

La endometriosis grado I/II la FIV permite conseguir embarazo con mayor rapidez, sin embargo, desconocemos si un ciclo de FIV es comparable a 1, 2, 6 meses o un año o más de intentos de conseguir el embarazo por concepción natural. En resumen, no sabemos si lo que se consigue con la FIV es avanzar el momento en que se produce la gestación incrementar realmente la probabilidad de embarazo. Aparte del beneficio terapéutico que supone la fertilización de los ovocitos en el laboratorio y la transferencia de los embriones al útero, es posible que tanto la estimulación ovárica con gonadotropinas como la supresión con los análogos GnRH en protocolo largo puedan actuar de forma beneficiosa sobre el proceso reproductivo de la paciente estéril con endometriosis dentro del contexto del ciclo FIV. (131, 132)

Las decisiones clínicas en el manejo de la esterilidad asociada a la endometriosis son difíciles, pues existen pocos estudios randomizados y controlados que estén bien conducidos para evaluar y comparar las diferentes formas de tratamiento. Además los datos actuales son controvertidos e impiden extraer un número elevado de conclusiones. Sería necesaria la realización de estudios controlados aleatorizados que estudien la eficacia de la FIV frente a otras opciones de tratamiento. Igualmente habría que realizar estudios que valoren el impacto de la cirugía de los endometriomas y de la endometriosis III/IV antes de la realización de FIV.

2.4.3 Miomas e infertilidad

La presencia de miomas en pacientes que desean reproducción está aumentando progresivamente, ya que, por diversas causas, la edad de comenzar a tener hijos se está retrasando.

Aunque parece haber evidencias de un flujo sanguíneo reducido en los miomas, no existe demostración clara de que esto pueda influir en la receptividad endometrial, la implantación o la continuación del embarazo. No obstante, la presencia de miomas cornuales bilaterales o su localización submucosa asociada a cambios locales de vascularización han sido consideradas en algunos casos como posible factor de infertilidad, pero no existen evidencias bien controladas sobre ello.

Así pues, no se ha podido establecer una relación causal entre el mioma y la infertilidad (133).

2.4.4 Indicaciones de tratamiento de los miomas en pacientes con problemas de fertilidad

Parece lógico que, independientemente de su relación con la fertilidad, los miomas deben ser tratados cuando existan complicaciones reconocidas en la clínica, como pueden ser el dolor o las meno-metrorragias con repercusión hematológica y general.

En relación con la esterilidad, la presencia de distorsiones significativas de la cavidad uterina (miomas submucosos), los miomas que obstruyen bilateralmente los orificios útero tubáricos o los que adquieren un gran tamaño y alteran el útero de modo importante, han sido considerados tributarios de miomectomía(134).

Sin embargo, no hay ningún estudio controlado randomizado que compare los resultados de la miomectomía con la conducta expectante en pacientes infértiles.

2.5 INDICACIONES DE FIV POR FACTOR MASCULINO

Históricamente, el factor masculino ha sido el mayor obstáculo en el tratamiento de la pareja infértil debido, en parte, a las dificultades que conlleva su tratamiento etiológico. Sin embargo, el avance de las técnicas de reproducción asistida ha permitido que, en la actualidad, haya muy pocos varones a los que no se les pueda ofrecer la posibilidad de tener su propia descendencia.

Se estima que el factor masculino es la causa de la infertilidad en el 35-50% de los casos y se clasifica en varios grados dependiendo de la calidad espermática.

2.5.1 Factor masculino leve-moderado (subfertilidad masculina)

En los casos de factor masculino leve o moderado, la valoración de la morfología es determinante como factor pronóstico de fecundación con FIV. En este sentido, varios autores demuestran que, los resultados con FIV e ICSI con semen subfertil en general, sin ninguna alteración grave, son similares (135, 136).

2.5.2 Factor masculino grave

El problema de la FIV convencional en el factor masculino es que sus resultados están influidos por la calidad del semen, y las probabilidades de éxito son prácticamente nulas en el caso de factor masculino grave. Esta situación cambia con la incorporación de la ICSI a las técnicas de reproducción asistida, al permitir que estos pacientes tengan su propia descendencia incluso en situaciones extremas, como oligozoospermias, astenozoospermias y teratozoospermias muy graves, e incluso en criptoospermias y azoospermias (137, 138).

En principio, el requerimiento mínimo suficiente es obtener tantos espermatozoides vivos como ovocitos se precisa fecundar, ya que se ha observado que en la ICSI, a excepción de la vitalidad, los parámetros espermáticos clásicos, como el recuento, la movilidad y la morfología, no predicen el resultado.

Los pacientes con teratozoospermia total o con azoospermia, constituyen una de las indicaciones más claras de ICSI si recurrimos a la biopsia testicular o a la aspiración de epidídimo.

El éxito de esta práctica se incrementa con la posibilidad de congelación de los espermatozoides extraídos por esta técnica que ofrece resultados comparables a los ciclos con espermatozoides del mismo origen en fresco.

Hay casos en los cuales el paciente tiene dificultades para recoger una muestra de semen el día de la punción ovárica, o se va a someter a un proceso de quimio-radioterapia, o incluso a una vasectomía. En estos casos, también es recomendable congelar previamente el semen (139).

2.6 OTRAS INDICACIONES

2.6.1 Fracaso de inseminación conyugal (IAC)

El fracaso de la inseminación artificial ocurre en aproximadamente en un 30-40% de las parejas que han sido sometidas a dicha técnica. En algunos centros el número máximo óptimo de ciclos a realizar es de 4 y en otros 6. Lo que sí parece claro es que no hay ninguna indicación para realizar más de 6 ciclos de inseminación (140).

Existen varios estudios en los que se asocia fallo de inseminación con posibilidad de fallo de fecundación. Se ha descrito en torno a un 8% de fallos de fecundación tras el fracaso de IAC, por lo que para paliarlo se puede aconsejar ICSI. La falta de gestación en los casos de inseminación puede darse por cuatro factores: calidad e interacción de los gametos, desarrollo embrionario, transporte intratubárico y fallo de la implantación. El uso de la FIV es aconsejable no solo por razones terapéuticas, sino también para filiar la probable causa de esterilidad en estas parejas. Es sabido que parejas con esterilidad de origen desconocido presentan hasta un 20% de fallo de fecundación tras FIV.

2.6.2 Fallo de fecundación

Cuando nos encontramos ante un caso de fallo de fecundación con FIV en un ciclo previo, aunque no exista causa aparente para el mal pronóstico de fecundación, la inseminación con FIV convencional no ofrece tasas de fecundación superiores al 20%.

En un estudio aleatorio realizado en pacientes con fallo de fecundación con FIV en un ciclo previo, la mitad de los ovocitos fueron inseminados aumentando las concentraciones de espermatozoides, y en la otra mitad se realizó ICSI. La tasa de fecundación FIV fue de 0%, mientras que el 62,5% de los ovocitos del ICSI fecundaron (141).

En las parejas con fallo de fecundación en un ciclo previo de FIV debe realizarse ICSI. Los resultados dependen de otras indicaciones. Un estudio de casos-control encontró que la ICSI era mejor para el tratamiento de infertilidad por factor masculino severo que para tratar fallos de fecundación en FIV cuando el parámetro seminal era normal.

Otros estudios encuentran que los parámetros seminales no están asociados con los resultados de ciclos de ICSI, y que las tasas de fertilización y de embarazo no son diferentes entre casos con un fallo de fecundación en una FIV convencional, sémenes con una calidad moderadamente baja, sémenes con concentraciones de espermatozoides entre 1-10 millones, y semen con menos de un millón de espermatozoides por ml (142).

2.6.3 Número de ciclos de FIV-ICSI

Uno de los factores a tener en cuenta a la hora de aconsejar y tratar a las parejas con fallos en los ciclos previos de reproducción asistida, así como de valorar la efectividad de los próximos tratamientos con técnicas *vitro*, es el número de ciclos que se han realizado previamente. Así, las tasas de embarazo y de recién nacido vivo disminuyen conforme aumenta el número de ciclos realizados (143).

Si observamos los estudios realizados en Inglaterra sobre un total de 35.714 pacientes que realizaron tratamientos mediante FIV, se aprecia como la tasa de embarazo por punción disminuye del 20,2% en el primer ciclo a un 17,4% en el segundo, 16% en el tercero, 13,3% en el cuarto, 13,4 en el quinto, 12,7% en el sexto y 7,3 en el séptimo (144).

En otro estudio similar en Australia, la diferencia es más marcada entre el tercer y cuarto ciclo, pasando de un 17,5% a un 6,2%. En otro estudio multicéntrico y retrospectivo llevado a cabo en USA, la diferencia es más marcada a partir del cuarto ciclo (145).

En definitiva, del cuarto ciclo en adelante, las tasas de embarazo disminuyen de forma más marcada, por lo que este cuarto ciclo debe individualizarse y ofrecerse a las parejas en función de otros factores existentes, sobre todo la edad. Como demuestran Templenton *et al.* Las tasas de embarazo son similares con ovocitos propios y donados en edades inferiores a los 35 años, disminuyendo de forma más marcada a partir de los 40 (8,1% frente a 18,8%) y de forma drástica a partir de los 44 (3,5% frente a 22%) (143).

Otros factores a tener en cuenta son el tiempo de esterilidad y la existencia o no de embarazos previos. Uno de los problemas de los datos publicados en diversos estudios que hacen referencia a tasas de embarazo y número de ciclos es que, si no informan de la tasa de recién nacido por ciclo, no podemos conocer el impacto de los abortos sobre estas tasas de gestación (146), así como la incidencia de estos conforme aumenta el número de ciclos realizados. La tasa de embarazo por punción no disminuye de forma tan marcada en el cuarto ciclo como lo hace la tasa de recién nacido (147)

2.7 FACTORES PRONOSTICOS EN FIV

Analizar los factores pronósticos que inciden en el éxito o fracaso de las técnicas de FIVICSI, supone realizar un estudio pormenorizado de todos los factores que pueden implicarse durante todo el ciclo de FIV, desde la llegada de la pareja a la clínica, hasta el regreso a casa tras la transferencia.

2.7.1 Edad de la mujer

La edad de la mujer ha sido repetidamente considerada uno de los factores determinantes de la fertilidad femenina (148) y también un factor pronóstico independiente respecto de la gestación en FIV (149-151).

Parece bien establecido que en el determinismo del factor edad sobre el resultado final de la FIV está en relación con el número y la calidad de ovocitos y embriones (152, 153).

Está generalmente admitido que, con el paso de los años, el número de folículos disminuye progresivamente (154) y que esta disminución de la reserva ovárica se asocia a elevaciones del nivel circulante de FSH (155). Esta disminución del número de

folículos tiene como consecuencia que, tras la estimulación, se obtenga en FIV un escaso número de ovocitos y, en consecuencia, de embriones.

El cambio socio-cultural que ha experimentado el mundo en las últimas dos décadas, ha condicionado cambios notables en el deseo gestacional de la mujer. Situaciones como la incorporación de la mujer al mundo laboral o universitario, se traducen entre otras cosas, en que muchas mujeres posponen su maternidad. Sin embargo, la realidad es que la fertilidad de la mujer disminuye con la edad. Faddy *et al.* (156), muestran como la reserva ovárica disminuye con el paso del tiempo, para situar alrededor de los 37-38 años una franca pérdida de la fertilidad a expensas de un aumento de la FSH y una disminución de la inhibina.

Datos como los presentados por Rosenwaks en 1997(157) confirman como el aumento de la edad materna condiciona un aumento de pérdidas fetales (4,95% en mujeres de < 30 años, frente a un 21,3% cuando se superan los 40 años), y lo más relevante de las pérdidas fetales en mujeres de 40 años o más, es que el 91,3% se deben a anomalías cromosómicas.

Que la fecundidad de la mujer es edad-dependiente es una realidad. La cuestión más importante es conocer que factores uterinos u ováricos son los más relevantes. La donación de ovocitos nos proporciona el único modelo en el cual, la contribución del útero y el ovocito pueden ser separados.

La edad avanzada favorece la aspiración de un reducido número de ovocitos, anomalías ovocitarias e incapacidad de los embriones de desarrollarse hasta blastocisto.

La edad de la mujer condiciona el éxito de la fertilización *in vitro*, obteniéndose buenos resultados hasta los 39 años, aunque a partir de los 35 años los resultados son algo inferiores.

A pesar de que el papel de ovocitos y embriones en la disminución de la fertilidad que se observa con la edad está bien establecido, no se puede descartar de forma absoluta que exista cierta influencia de la acción de la edad sobre el factor uterino que, sobre todo, podría ser determinante en la evolución del embrión ya implantado (158). Sin embargo, los buenos resultados obtenidos en ciclos de donación de ovocitos a mujeres de edad avanzada contribuyen a minimizar el papel del factor uterino (159)

2.7.2 Peso corporal

El mantenimiento de las funciones reproductoras en la mujer está en dependencia directa con un peso corporal adecuado. El bajo peso (Índice de Masa Corporal o $IMC < 18,5$), el sobrepeso ($IMC > 25$), y la obesidad ($IMC > 30$), se asocian con mayor probabilidad de esterilidad por anovulación, debido a un alterado metabolismo esteroideo y de la insulina, así como de la leptina, resistina y adiponectina.

También se ha comprobado que el peso corporal influye en la absorción de la HCG pre ovulatoria, observándose una importante correlación negativa entre los niveles de HCG sérica y el IMC (37).

La mujer con IMC mayor de 29 debería ser informada de una mayor dificultad para concebir, si además esta tiene ciclos anovulatorios debería ser informada de que la pérdida de peso esta probablemente relacionada con una mejoría de las posibilidades de concebir, además si a esto le sumamos dieta sana y el ejercicio mejoran las posibilidades de concebir respecto a aquellas que pierden peso solas.

La mujer con IMC menor de 19, con menstruaciones irregulares o en amenorrea debería ser informada de que un incremento de peso, probablemente aumente sus posibilidades de concebir.

2.7.3 Antecedentes obstétricos

La mujer que tras un tratamiento de FIV ha quedado embarazada, aunque aborte, tiene en otro ciclo de FIV mayor probabilidad de éxito, si la comparamos con aquella que nunca quedo gestante (41).

2.7.4 Número de ciclos previos

Distintos estudios intentan establecer el número de intentos que debe realizar una pareja para obtener una gestación estable. Padilla y García observaron que la tasa de gestación era estable entre el tercer y séptimo ciclo realizado (23%) por lo que aconsejaban continuar durante este tiempo los intentos. La tasa acumulada de embarazo alcanzaba el 93% en el séptimo ciclo (160).

Si bien aumentar el número de intentos aumentaría el éxito del tratamiento, menos del 30% de las mujeres del Reino Unido se someten a un segundo ciclo tras haber tenido un fallo en el primero, mientras que en Francia el 60% de las mujeres hacen más de un ciclo, debido en gran parte, a que en este país el tratamiento es gratuito hasta el cuarto ciclo. Aun así, menos de la quinta parte de las mujeres que se someten a un tratamiento de reproducción esperan tener un nacimiento vivo después del primer ciclo de tratamiento.

Casi el 90% de los embarazos por FIV se producen dentro de los cinco primeros ciclos (Tan *et al.*, 1992) no obstante, no se realizan más ciclos por causas financieras, cargas físicas, emocionales y de tiempo, por lo que realizar menos ciclos de FIV es menos estresante y económicamente más asequible. (161)

Para disminuir el estrés financiero de las parejas que se someten a estos tratamientos la Women's Clinic de Londres acordó un paquete de tres ciclos desde agosto del 1993 a diciembre de 1995. Estos ciclos se realizaban independientemente del pronóstico y las parejas eran libres para acogerse al paquete de tres ciclos. Tras analizar la tasa acumulada de embarazo por ciclo, observaron que en el primer ciclo tenían una tasa del 23,4%, un 38,2% y un 54,2% para el segundo y tercer ciclo respectivamente. También tuvieron en cuenta la edad de las mujeres y observaron que con edades de entre 40 y 45 años la tasa acumulada de embarazo disminuía a 9,2, 19,1, y 32,1 % para el primer, segundo y tercer ciclo respectivamente (162)

Estudios publicados otorgan altas tasas acumuladas de embarazo a partir del tercer ciclo. Haan (163) observa una tasa acumulada en el tercer ciclo del 29,5 % y en el sexto del 42,3%. Tan (11) consigue una tasa en el quinto ciclo tras una gestación previa de FIV del 70%. Croucher (164) observa que la tasa acumulada llega hasta casi un 80% en el séptimo ciclo. Hendriks (165) y Klinkert y colaboradores (166) indican que la tasa acumulada para mujeres con mala respuesta es de 25,9-47% en el tercer ciclo, mientras que Schimberni (167) no es tan optimista y obtiene un 16,7% para el quinto ciclo en mujeres con mala respuesta. Hershlag (168) concluye que la probabilidad de lograr un embarazo disminuye a medida que aumenta el número de ciclos sin éxito. El 37% de las parejas no obtienen una gestación estable con FIV a pasar de múltiples intentos.

Si bien la tasa acumulada de embarazo aumenta con el número de intentos realizados, lo cierto es que la tasa de embarazo por ciclo va disminuyendo progresivamente (169). Meldrum (147) establece que la tasa de embarazo disminuye hasta el cuarto ciclo (25,9%) y que a partir de aquí la tasa se estabiliza. En otro estudio comparó la tasa de éxito del segundo y tercer ciclo tras haber tenido un primer ciclo fallido con transferencia de blastocisto. Si en el primer ciclo tenía una tasa de embarazo del 36% en el segundo y tercer intento obtuvo un 19 y un 9 % respectivamente (170). Varios autores (171- 174) concluyen que la tasa de embarazo es estable a medida que se repite los ciclos, mientras que otros estudios apuntan que la tasa de gestación aumenta hasta el tercer ciclo y a partir de este la tasa se estabiliza. Otros concluyen que la tasa aumenta y se estabiliza a partir del cuarto ciclo o incluso dicen que a partir del primer ciclo la tasa de gestación no para de bajar.

El hecho de repetir varios ciclos de FIV-ICSI no supone una disminución en el número de ovocitos recuperados. En un estudio retrospectivo, multicéntrico, realizado con 330 mujeres holandesas, que habían efectuado, al menos, siete ciclos consecutivos de FIV, no se observaron diferencias significativas (52).

Sin embargo, si la repetición de ciclos se efectúa a edades cada vez más elevadas, si se observa una disminución en la respuesta ovárica, precisando mayor dosis de gonadotropinas.

2.7.5 Presencia de hidrosalpinx

El hidrosalpinx reduce a la mitad la tasa de embarazo, aumentando los abortos precoces. El mecanismo por el cual el hidrosalpinx afecta a la implantación es debatido: se estima que es debido a un efecto toxico o mecánico directo sobre el embrión o a un efecto endometrial directo sobre la ventana de implantación.

El hidrosalpinx ejerce un efecto negativo en el éxito de la FIV. La salpinguectomía laparoscópica es el tratamiento de elección antes de realizar un ciclo de fertilización *in vitro*. (41)

2.7.6 Marcadores de reserva ovárica

La determinación de la FSH y estradiol en el día 3 del ciclo, incluso la inhibina, como test predictivos de reserva ovárica, no debe considerarse rutinariamente eficaces en la

predicción del éxito o fracaso de la FIV. Su determinación tiene un limitado valor predictivo, sobre todo en mujeres jóvenes, y parece reflejar más una disminución de la reserva ovárica que una mala calidad ovocitaria.

Las determinaciones en el día 3 del ciclo de FSH y estradiol, solo tienen un valor orientativo en la predicción de la respuesta ovárica, sobre todo en mujeres jóvenes.

Pacientes con sospecha de nula o pobre reserva ovárica, no deben inicialmente, ser excluidas de los programas de fecundación asistida.

2.7.7 Morfología y motilidad espermática

En la FIV son factores pronósticos la morfología y la motilidad espermáticas; en la ICSI la motilidad es uno de los factores más importantes para conseguir embarazo.

2.7.8 Número de embriones a transferir

El embarazo múltiple (fundamentalmente el triple) es un efecto no deseable en las técnicas de fecundación asistida. En pacientes menores de 35 años no se deberían transferir más de dos embriones, a no ser que existan circunstancias extraordinarias. En los casos más favorables, se debe considerar transferir un único embrión, y en aquellos casos con excelente calidad embrionaria y elevado número de embriones, estaría indicada la criopreservación.

En pacientes entre 35 y 37 años con un buen pronóstico no se deberían transferir más de dos embriones. Si el pronóstico no es muy favorable, se pueden transferir hasta tres embriones. Entre los 38 y 40 años en Estados Unidos aconsejan transferir hasta cuatro embriones.

En un programa de donación de ovocitos, la reducción en el número de embriones transferidos, puede reducir la incidencia de triples, sin afectar a la tasa total de embarazo.

Matorras y cols. (175) han propuesto individualizar cada caso, mediante el empleo de un modelo matemático que considera el número de embriones que se pretende transferir

y las tasas de implantación. Con esto se puede predecir la posibilidad de embarazo y embarazo múltiple.

En mujeres menores de 35 años con embriones de muy buena calidad se recomienda la transferencia de uno o dos embriones como máximo, con lo que se disminuiría notablemente la incidencia de embarazos múltiples. Si el número de embriones ha sido implicado en el mal pronóstico que la FIV ofrece en mujeres de edad avanzada, también se ha aludido a la calidad de esos embriones; en realidad, la situación incluye el bajo número de embriones y el aumento de la proporción de embriones anormales que se observa con la edad (176) de donde se deriva una disminución de la probabilidad de implantar.

2.8 DONACION DE OVOCITOS

La donación de ovocitos permite conseguir una gestación en cualquier mujer independientemente de su edad, de la ausencia de ovarios o del funcionamiento de estos.

Desde un estricto punto de vista racional, la donación de óvulos es un espejo de la donación de semen. A pesar de la similitud, la percepción de la pareja puede ser muy diferente. En el estudio de Sauer en 1998(177), realizado en California, donde se preguntaba si preferían un donante anónimo o no, se observó una gran discordancia entre ambos tipos de donación, diferencia originada por la distinta percepción entre las parejas, sobre la aceptación y valoración social del tipo de esterilidad: masculina o femenina.

Abdalla en 1997 (178), demuestra que la edad de la receptora no afecta la tasa de gestación cuando utilizó ovocitos de la misma donante en varias mujeres de diferentes edades. Desde que el equipo australiano de Trounson y Wood (179) comunicaron el primer éxito con óvulos donados hace ya más de 20 años, esta técnica ha crecido y difundido grandemente. Sauer (180) nos lo confirma en su publicación: 60 transferencias en 1987, frente a 2.758 en 1994; 20% de gestación clínica en 1987, frente al 41% en 1994. Claramente los resultados son mejores sobre todo si hablamos de

mujeres de edad avanzada en las cuales su oportunidad de embarazo prácticamente se duplica.

Sin embargo, este crecimiento ha sido de una forma más limitado, si lo comparamos con la fecundación *in vitro*, 2.930 ciclos de donación en todo el mundo en 1991, frente a 119.992 ciclos de FIV (181), o 3.867 ciclos de donación en 1999 en Europa, frente a 254.593 de FIV (182).

Sorprende esta escasa actividad, probablemente explicada por las dificultades de los programas de donación de óvulos, las distintas leyes en diferentes países, la dificultad para seleccionar donantes adecuadas, el concepto límite de “compensación económica”, etc., a pesar de que en esta técnica se obtengan los mejores resultados en FIV.

2.8.1 Indicaciones

Inicialmente las indicaciones de la donación de ovocitos, fueron solo para el fallo ovárico primario o para las mujeres con enfermedades genéticas o cromosómicas demostradas.

En la actualidad los excelentes resultados en la donación de ovocitos han permitido ampliar sus indicaciones, en beneficio de un colectivo de mujeres cada vez mayor.

Las principales causas por las que se recurre a la donación de ovocitos son:

- Mujeres sin función ovárica
- Fallo ovárico primario
- Trastornos genéticos y malformaciones como: Disgenesia gonadal, Síndrome de Turner (no todos los casos), Síndrome de Savage o del ovario resistente, Síndrome de Swyer.

2.8.2 Fallo ovárico prematuro (FOP)

Coulam (183) lo define como el cese de la función ovárica después de la pubertad y antes de los 40 años, siempre después del normal desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, con niveles elevados de FSH y LH, presentando menstruaciones

irregulares que terminan por desaparecer. Su prevalencia ha sido estimada en el 1% de toda la población femenina.

Etiología

Por causa iatrogénica

- Exposición a la radiación o quimioterapia (184).
- Castración quirúrgica por cirugía ovárica (185) (cáncer, endometriosis, tumores ováricos: teratomas, tumores células de la granulosa).

Por causa de infecciones

- Enfermedad inflamatoria pélvica severa o infección viral en el adulto: parotiditis (186).

Debida a defectos enzimáticos

- Galactosemia: incidencia del 2% en pacientes con fallo ovárico (187).
- Deficiencia de 17 alfa hidroxilasa (188).

Trastornos autoinmunes (189)

- Enfermedad de Addison, tiroiditis, insuficiencia adrenal, anemia perniciosa, diabetes *mellitus*, miastenia gravis. Se calcula que aproximadamente el 20% de mujeres con cariotipo normal y fallo ovárico precoz, tiene asociado un factor autoinmune (190).

Por factores hereditarios

- Portadoras del síndrome del X-frágil (191).

Por factores ambientales

- Anorexia, tabaquismo, alcoholismo, etc.

2.8.3 Menopausia

Mujeres que han dejado de tener su menstruación después de los 40 años, y por sus particulares razones (muerte de sus hijos, retraso en formar pareja, cambio de la misma...) desean descendencia.

2.8.4 Fallos repetidos de FIV

- Bajas respondedoras a la estimulación ovárica.
- Mala calidad ovocitaria o embrionaria.
- Fallo repetido de fecundación.
- Fallo repetido de implantación.
- Abortos de repetición.

El colectivo de mujeres, cada día mayor, con múltiples intentos de FIV a pesar de tener un ciclo ovárico normal, presenta una tasa muy aumentada de aborto, por aumento de fallos de implantación, síndrome de Down y otras trisomías, siendo la donación de ovocitos en este colectivo la técnica de elección (157).

2.8.5 Alteraciones genéticas

Del 2,5 al 13,3% de las pacientes con fracaso ovárico prematuro presentan un cariotipo anormal (192). Las principales alteraciones genéticas son las siguientes:

- Autosómicas dominantes (cataratas congénitas, alopecia familiar).
- Autosómicas recesivas, cuando se dan también en el hombre y no se acepta semen de donante (fibrosis quística, talasemia).
- Enfermedades ligadas al sexo (hemofilia).
- Síndrome de Turner (XO): la falta de un cromosoma X está asociada a una precoz depleción ovocitaria generalmente, aunque no siempre, debutando con amenorrea primaria (193).
- Mosaicismos, inversiones, traslocaciones: deleciones en cualquier región del brazo largo o corto del cromosoma X, coinciden con fracaso ovárico prematuro (194).
- Mutaciones de un gen en el cromosoma X, como la mutación del gen FR M1, causa el síndrome del cromosoma X-frágil (195).

2.8.6 Ovarios inaccesibles para FIV

Aunque sea un colectivo pequeño (<1%), existe un grupo de mujeres que presenta ovarios inaccesibles para la obtención ovocitaria, generalmente debido a pelvis

congeladas o con múltiples adherencias, secundarias a procesos quirúrgicos o infecciosos.

La frecuencia de las indicaciones varía según cada centro, debido al colectivo humano propio de las candidatas a donación de ovocitos y a la clasificación propia.

Por último, Paulson en 1997(196) y Nadal en el 2004(197), confirman que ni la indicación de la receptora, ni su edad, juegan un papel significativo, ni en el éxito por ciclo ni en su tasa acumulada respecto a la edad, la donación de ovocitos es la técnica con la que se consiguen más embarazos en la pre menopausia, alcanzando cifras similares e incluso superiores a las que se consiguen en pacientes jóvenes (198). En el estudio de Templeton, se observa como las tasas de embarazos son superiores con ovocitos propios que de donante en edades inferiores a los 29 años (23,7% frente 21,6%), pero inferiores respecto al resto de grupos de edades: 30-34 años (21,9% frente a 28,2%), 35-39 años (17,6% frente 26%), 40-44 años (8,1% frente a 18,8%) y por encima de 45 años (3,5% frente a 22%)(143).

CAPITULO III: MATERIALES Y METODOS

3.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Conocer el perfil de la pareja infértil en nuestro país; cuáles son aquellos factores que influyen o determinan el éxito o fracaso de FIV en pacientes que se realizan este procedimiento en el instituto de infertilidad y esterilidad (INFES).

3.2 OBJETIVOS

3.2.1 General:

Describir los factores pronósticos en la fertilización in vitro en pacientes de la clínica INFES para determinar el éxito o fracaso de dicho procedimiento.

3.2.2 Específicos:

- Recolectar datos de filiación de las mujeres no fértiles sometidas al estudio
- Determinar factores ginecológicos obstétricos de la mujer infértil sometida a fertilización in vitro en la clínica INFES.
- Identificar factores modificables en la fertilización in vitro para aumentar la tasa de embarazos en la población femenina infértil.
- Identificar factores influyentes de las mujeres investigadas que no gestaron y que fueron sometidas al procedimiento.

3.3 HIPOTESIS

Existen factores pronósticos que influyen en las pacientes estériles que consiguen gestación con Fertilización in vitro con aquellas mujeres no fértiles que se sometieron al procedimiento citado y no consiguieron embarazo.

3.4 OPERACIONALIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

3.4.1 Categorización y descripción de variables

Las variables utilizadas en el presente estudio son el resultado de la recopilación de datos de las historias clínicas y registros de la Clínica INFES, las variables fueron seleccionadas de acuerdo a la disponibilidad de la información, además de ser factores que según la bibliografía revisada previamente podrían relacionarse con los resultados de la FIV.

1. Edad: tiempo de existencia desde el nacimiento, medida en años
2. Instrucción: educación formal que ha recibido la paciente pudiendo esta ser primaria, secundaria, superior o ninguna
3. Gestas previas: partos o cesáreas , abortos, embarazo ectópico
4. Duración de la infertilidad : se define como el número de años sin obtener gestación manteniendo relaciones sexuales sin protección
5. Tipo de infertilidad : esta puede ser primaria si la pareja nunca ha concebido y secundaria si la misma registra antecedentes de al menos 1 nacido vivo
6. Tratamientos previos: se registra si la paciente ha recibido tratamientos para infertilidad en otros centro previo a su primera consulta
7. Antecedente de cirugía ginecológica: se registra si ha existido cirugías de tipo ginecológicas previas a la primera consulta
8. Peso: medido en Kg el momento que la paciente inicia con el tratamiento.
9. Espermatograma: análisis de semen realizado utilizando técnicas y criterios estandarizados como los descritos por la Organización Mundial de la Salud (OMS). se registraran hallazgos anormales como azoospermia, oligozoospermia, teratozoospermia, astenozoosperemia, etc.
10. Laparoscopia diagnostica o quirúrgica : Se registraran hallazgos quirúrgicos y procedimientos realizados
11. Perfil hormonal inicial: se registraran los niveles de FSH, Estrógeno y LH, medidos en el primer examen de la paciente previo al tratamiento.
12. Total de óvulos aspirados :se registrara el número de óvulos viables aspirados mediante ayuda ecográfica
13. Número de óvulos fertilizados: se registrará el número de óvulos que logró fecundación dentro de aquellos que fueron aspirados.

14. Número de embriones transferidos: se registrará la cantidad de embriones transferidos
15. Embarazo: se registrara el resultado de BHCG que se realiza a los 15 días de la transferencia, refiriéndonos a esta como positivo o negativo.
16. Numero de fetos: mediante ecografía transvaginal se comprobara el número de embriones del embarazo.
17. Término del embarazo : se registrara el caso de aquellas pacientes donde se obtuvo uno o más recién nacidos vivos

3.5 PROCEDIMIENTO MARCO METODOLÓGICO

3.5.1 Metodología

Diseño:

Estudio cohorte, en el que se estudiaron aquellas pacientes no fértiles que consiguieron o no gestación posterior a someterse a fertilización in vitro

3.5.2 Técnicas

Los datos se recolectaran de manera directa mediante un cuestionario estructurado por el investigador de los registros provenientes de historia clínica y registros del laboratorio de reproducción.

Las pacientes se sometieron a inducción de la ovulación con FSH y citrato de clomifeno. La FSH se administró los días 3, 5 y 7 del ciclo en una dosis de 150UI, el citrato de clomifeno se administró por 5 días a partir del día 3 del ciclo una dosis de 100mg por día repartida en 2 dosis. Completada la foliculogénesis múltiple con gonadotropinas exógenas, ante un diámetro folicular de 17-18 mm, se administró 5.000-10.000 UI de gonadotropina coriónica humana (HCG) urinaria, para la maduración de ovocitos.

Se aspiraron los ovocitos en metafase I y II contenidos en el líquido folicular mediante una aguja ecogénica transvaginal (de 16G o 17G de calibre y de 30-33 cm de longitud) guiada por ecografía en tiempo real (5-7 MHz). Se colocaron los ovocitos en gotas de 75

ul de medio bajo aceite mineral y se incubaron por 16-19 horas a 37 °C, 5.5% de CO₂ y 97% de humedad.

Se realizó la inseminación con un volumen de 10 ul, que contiene aproximadamente entre 50.000-75.000 espermatozoides móviles por óvulo, seleccionados por la técnica de separación por swim up o centrifugación por gradiente de densidad con previo espermograma. El esperma capacitado cumplió los siguientes requerimientos: 68% de A+B, concentración igual o superior a 10⁶ espermatozoides/ml y 3% de morfología normal.

La fecundación normal se confirmó por la presencia de dos pronúcleos en el ooplasma y dos cuerpos polares en el espacio perivitelino, aproximadamente 18 horas después de la inseminación.

Los embriones se incubaron hasta la transferencia. Aproximadamente a las 120 horas se encuentra en estadio de blastocisto. Los embriones se cargaron en un catéter tipo Wallace de 23cm, que ingreso a través de canal transcervical y, se colocaron a 1cm del fondo intrauterino en aproximadamente 60 segundos.

3.5.3 Validación de los Instrumentos

La hoja de recolección de datos se usó en una prueba piloto, en la cual se aplicó la misma en historias clínicas de pacientes sometidas a IVF en la clínica INFES, sin realizarse cambios en la misma (anexo 1).

3.5.4 Análisis de datos y presentación de resultados

Una vez tabulados los datos estos serán analizados mediante la estadística inferencial es decir que obtendremos conclusiones válidas para la población respectiva.

Para la presentación de los resultados se utilizó la estadística descriptiva mediante cuadros y gráficos de los hallazgos, además se utilizara el programa Epi Info y Excel.

3.5.5 Universo

Todas aquellas pacientes que hicieron tratamiento de Fertilización in vitro en la clínica INFES, durante enero del 2007 a diciembre del 2012, siendo 333 mujeres no fértiles sometidas a este tratamiento.

3.5.6 Criterios inclusión

- Pacientes que se realizaron FIV en la clínica INFES desde enero del 2007 a diciembre del 2012.
- Pacientes que cuentan con hoja de registro en el laboratorio de reproducción.
- La historia clínica se encuentra en el archivo.
- Se realizó todo el procedimiento de FIV en la institución.
- En aquellas pacientes donde hubo embarazo, el termino del mismo (legrado, parto o cesárea) se realizó en la Clínica INFES.

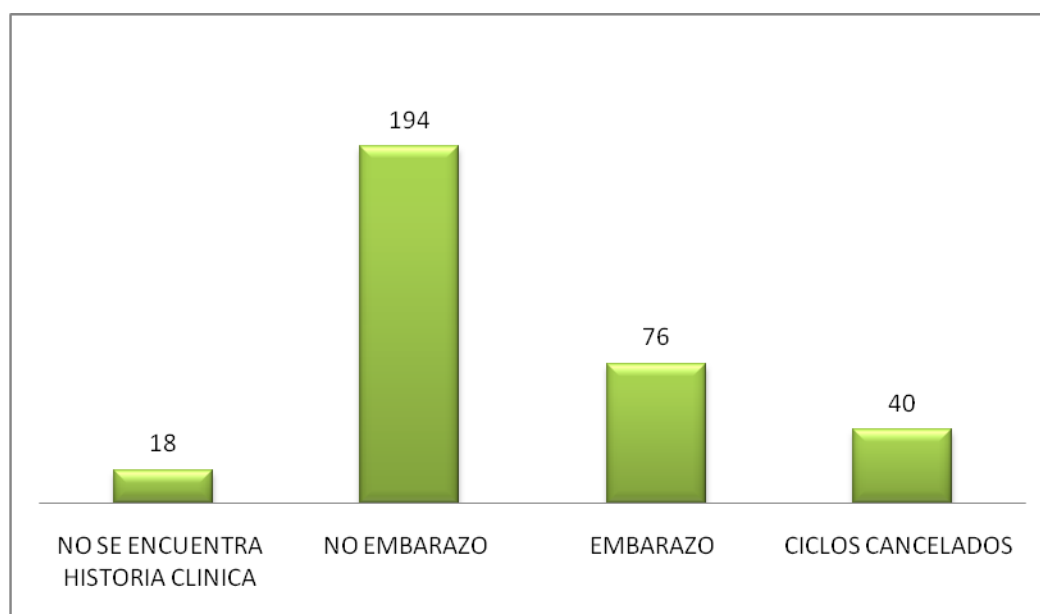
3.5.7 Criterios exclusión

- Pacientes que no completaron los ciclos de inducción.
- No se logró obtener óvulos mediante la aspiración.
- No se realizan transferencia embrionaria.
- No se encuentran los datos completos en la historia clínica
- Mujeres no fértiles que cancelaron el procedimiento.
- Información de segundos ciclos en adelante.

CAPITULO IV: RESULTADOS

Se obtuvo información de un total de 328 ciclos de FIV mediante el uso de los registros de laboratorio e historias clínicas de aquellas pacientes que se realizaron el procedimiento entre enero del 2007 a diciembre del 2012. De los cuales se excluyeron 40 ciclos los cuales fueron cancelados por diversas causas y 18 ciclos en los cuales no se encontró la información necesaria en las historias clínicas, dejando así un total de 270 ciclos para el análisis.

Grafico 1: Distribución en frecuencia del total de ciclos de FIV realizados de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES

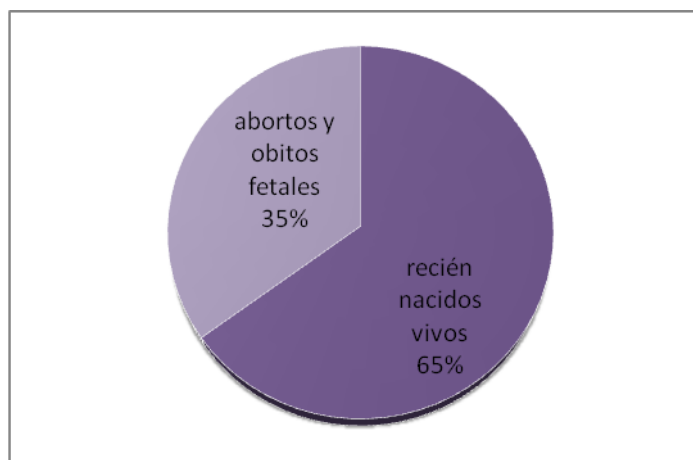


Fuente: Datos obtenidos de las historia clínicas de las pacientes de la clínica INFES.

Realizado por: María Judith Aguinaga

De los 270 pacientes que se sometieron al procedimiento 194 de ellas no lograron embarazo, representando un 67% , mientras que lograron embarazo comprobado por bHCG cuantitativa 76 pacientes , es decir el 33% de pacientes restantes.

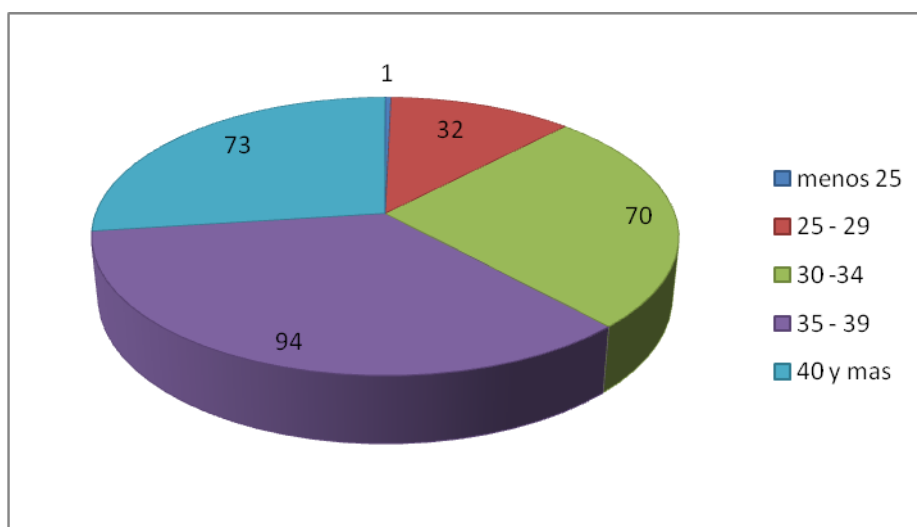
Grafico 2: Distribución en porcentaje de recién nacidos vivos, abortos y óbitos de las pacientes que lograron embarazo con FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES



Fuente: Datos obtenidos de las historia clínicas de las pacientes de la clínica INFES.
Realizado por: María Judith Aguinaga

De las 76 mujeres que embarazaron mediante FIV se observa un 35% de pérdidas lo cual se puede explicar por las variaciones en la edad de nuestras pacientes, y comparables con una gestación natural donde sabemos que en mujeres de 20 años este riesgo puede ser tan bajo como un 15%, pero en mujeres de alrededor de 40 años este puede aumentar hasta un 50%.

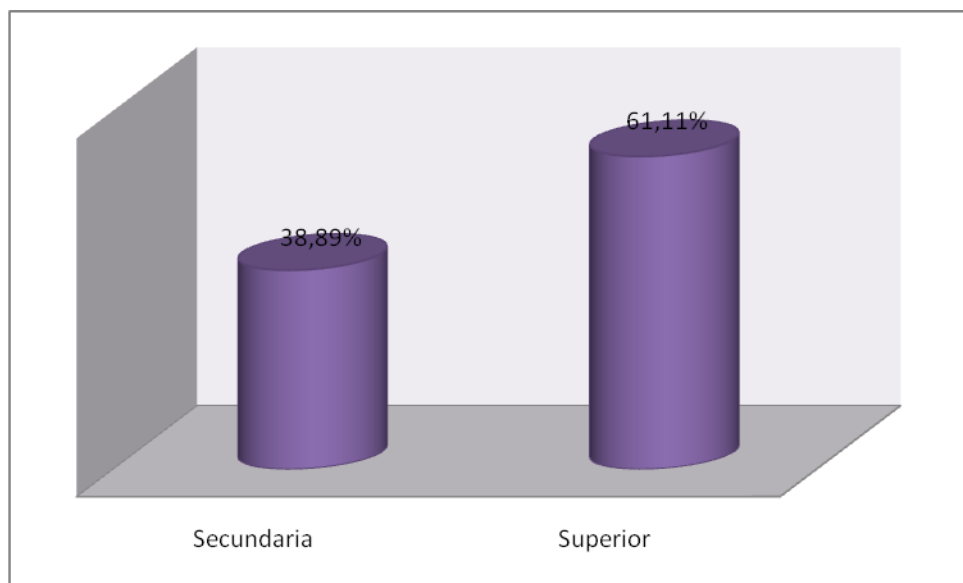
Grafico 3: Distribución en frecuencia del rango de edad de las pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES



Fuente: Datos obtenidos de las historia clínicas de las pacientes de la clínica INFES.
Realizado por: María Judith Aguinaga

Las pacientes como es de esperarse se encuentran la mayoría de ellas entre los 34 a 40 años, donde es conocido que existe una disminución en la fertilidad , sin embargo se puede ver que el grupo de 31 a 35 años es muy cercano a este , seguido por ultimo del grupo de mujeres mayores de 40 años.

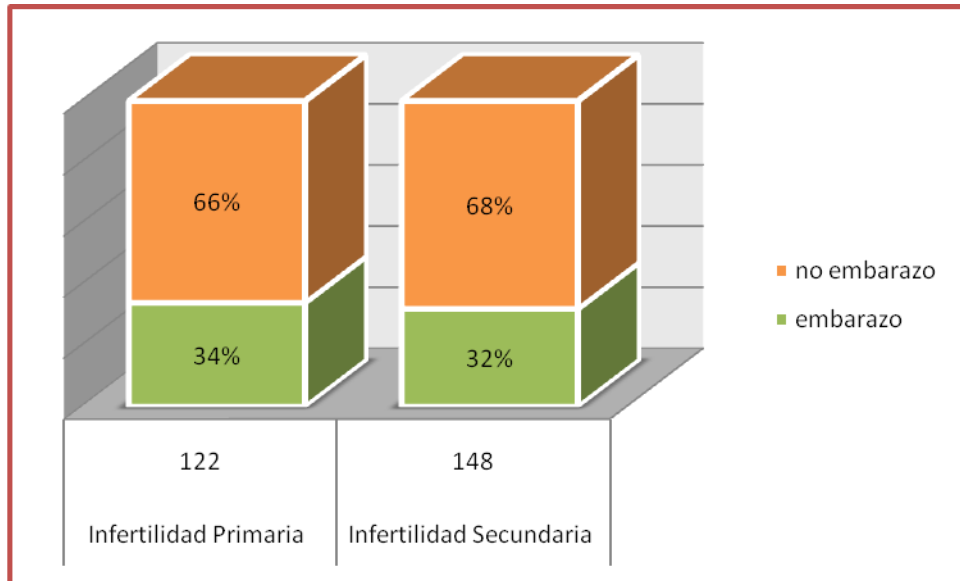
Grafico 4: Distribución en porcentaje de la instrucción de las pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES



Fuente: Datos obtenidos de las historia clínicas de las pacientes de la clínica INFES.
Realizado por: María Judith Aguinaga

Como muestra la gráfica es claro que aquellas mujeres que buscan atención profesional por infertilidad y que se realizan procedimientos de reproducción asistida son aquellas con instrucción superior probablemente debido a un mayor nivel de conocimientos e ingresos que genera este grupo.

Grafico 5: Distribución en porcentaje de embarazo o no en las distintas formas de infertilidad de las pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES

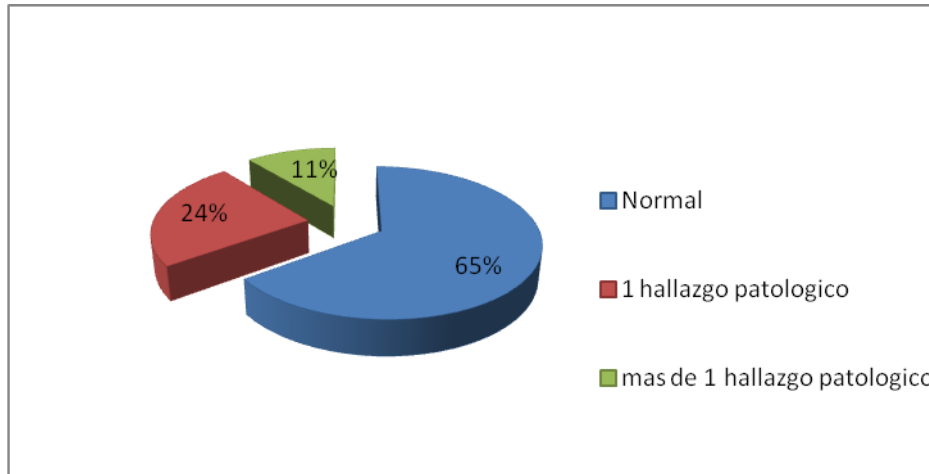


Fuente: Datos obtenidos de las historia clínicas de las pacientes de la clínica INFES.
Realizado por: María Judith Aguinaga

Contrario a lo esperado la distribución de las pacientes en este estudio por su tipo de infertilidad es prácticamente igual, el alto número de infertilidad secundaria ese puede atribuir a una alta incidencia de problemas derivados de la enfermedad pélvica inflamatoria y también a múltiples casos de mujeres que se realizaron esterilizaciones quirúrgicas y posteriormente desean un nuevo embarazo.

Este gráfico nos muestra de manera clara que existe una diferencia mínima (solamente de un 2%) de lograr embarazo o no, dependiendo del tipo de infertilidad, lo cual no corresponde con la literatura cual donde se señala que aquellas pacientes con infertilidad secundaria tienen una mayor probabilidad de conseguir un embarazo mediante FIV

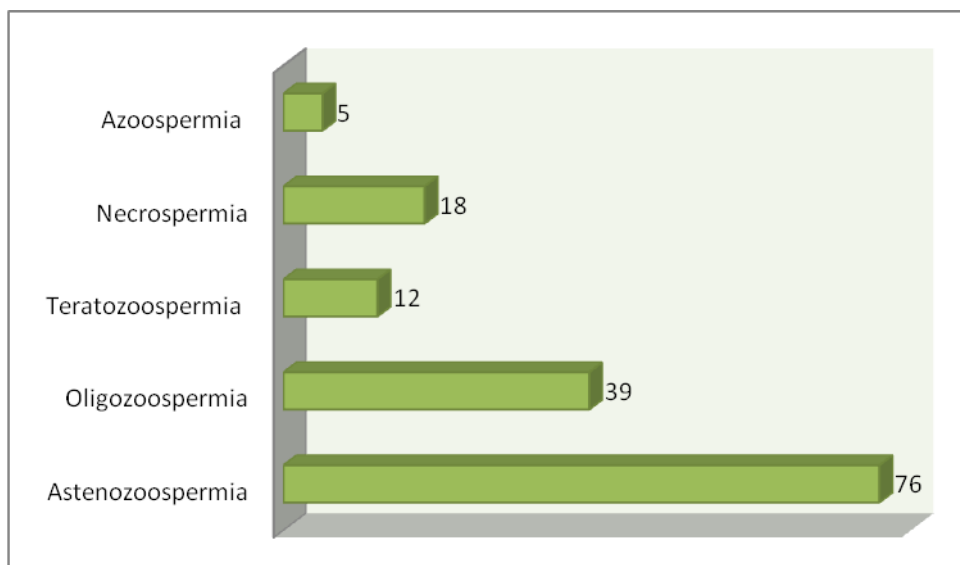
Grafico 6: Distribución en porcentaje de los hallazgos en espermatogramas de las parejas de las pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES



Fuente: Datos obtenidos de las historia clínicas de las pacientes de la clínica INFES.
Realizado por: María Judith Aguinaga

En este estudio se encontró un 65% de espermatogramas normales y aquellos con hallazgos patológicos fueron el 35% de lo mismo lo cual es congruente con los hallazgos reportados en otros estudios.

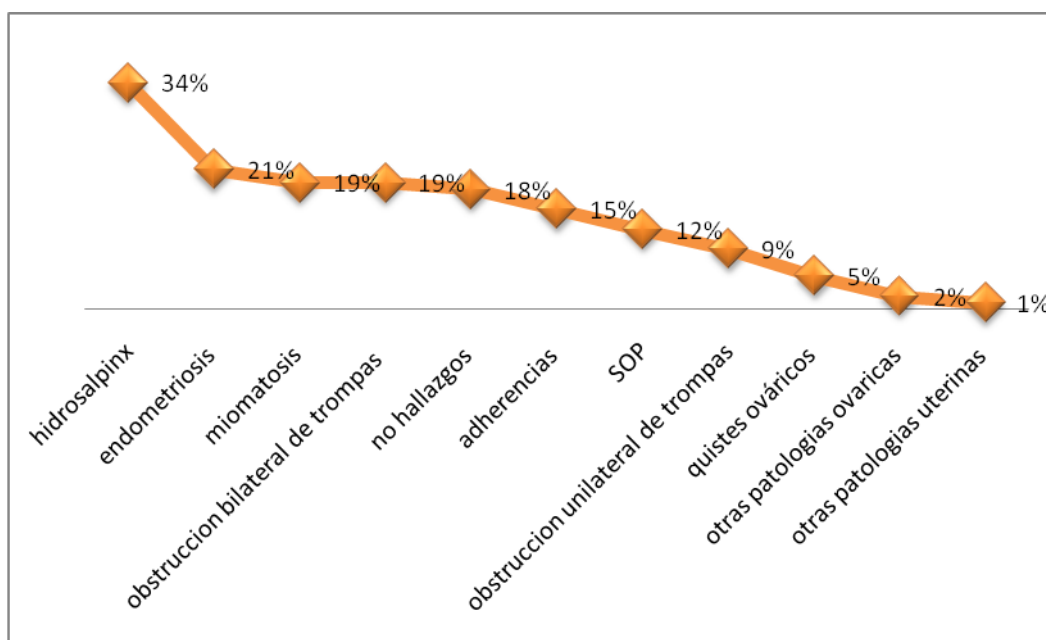
Grafico 7: Distribución en frecuencia de patologías en el espermatograma de las parejas de las pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES



Fuente: Datos obtenidos de las historia clínicas de las pacientes de la clínica INFES.
Realizado por: María Judith Aguinaga

Los hallazgos patológicos encontrados en el 35% de los espermogramas antes mencionados se describen en frecuencia, considerando que algunos pacientes presentaban algunos hasta 4 hallazgos anormales en el espermograma, siendo notablemente más frecuente la presencia de astenozoospermia.

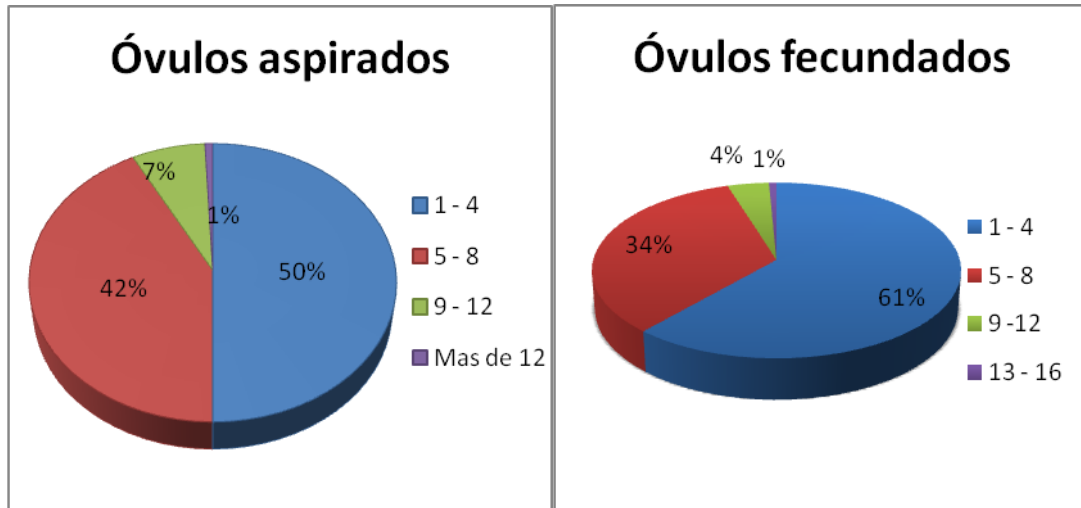
Grafico 8: Distribución en porcentaje de patologías ginecológicas de las pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES



Fuente: Datos obtenidos de las historias clínicas de las pacientes de la clínica INFES.
Realizado por: María Judith Aguinaga

Varias de las pacientes presentaron más de un hallazgo anormal durante la laparoscopia diagnóstica o quirúrgica programada dentro de su estudio de infertilidad o como parte de tratamiento, como podemos observar el hidrosalpinx es el hallazgo más común, seguido por la endometriosis en sus distintos grados, de este 21% de pacientes con endometriosis se encontró el GII y el GIII en igual porcentaje siendo un 29% cada una de ellas y un 42% aquella de GIV. Como podemos observar la patología tubárica predomina sobre todas las demás en sus distintas formas causando por una o varias razones obstrucción de las mismas, vale la pena mencionar que gran cantidad de pacientes en el grupo de obstrucción bilateral son consecuencia de ligadura bilateral quirúrgica practicado como método anticonceptivo.

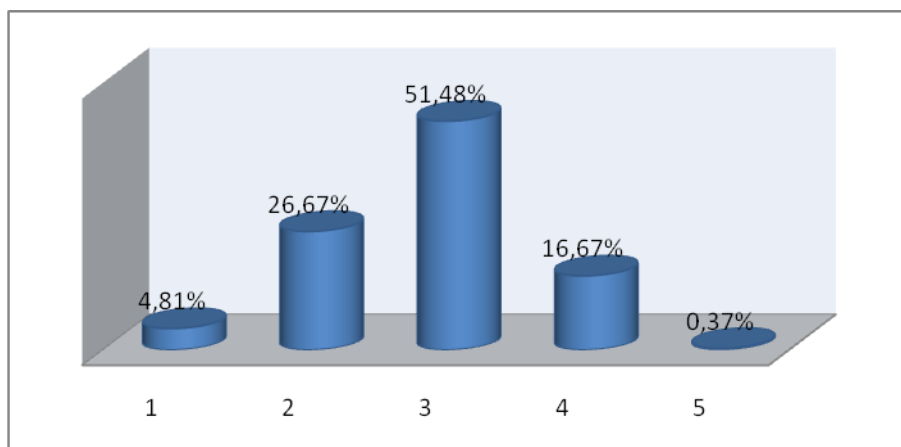
Grafico 9: Distribución en porcentaje de óvulos aspirados y fertilizados en las pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES



Fuente: Datos obtenidos de las historia clínicas de las pacientes de la clínica INFES.
Realizado por: María Judith Aguinaga

En la mitad de las pacientes se logra aspirar un promedio de 1 a 4 óvulos, un 42% de ellas consigues de 5 a 8 óvulos y en un pequeño grupo se puede observar más óvulos aspirados, que al ser comparado vemos que la calidad de los mismo es buena ya que la mayoría se logra fertilizar un número similar que asegura posteriormente embriones para la transferencia subsecuente.

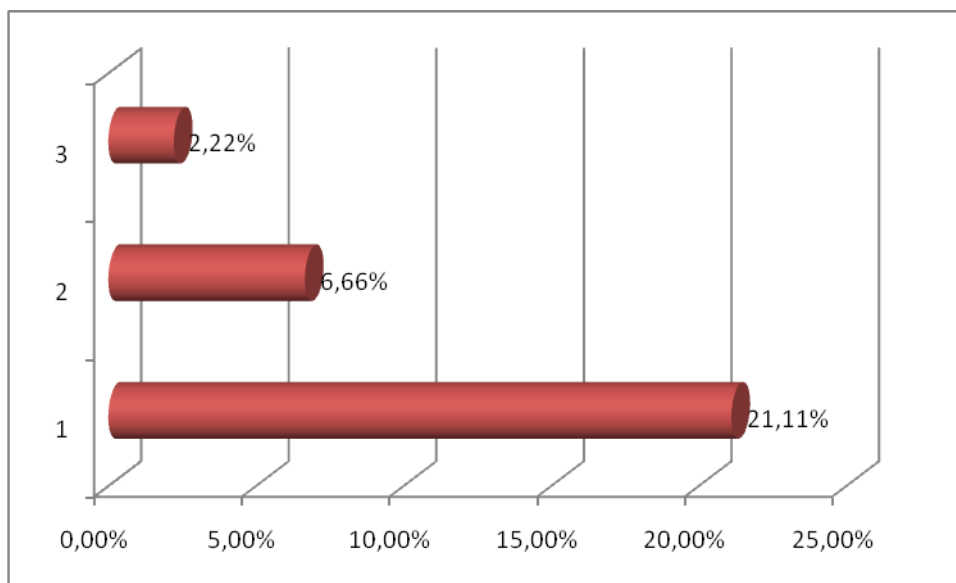
Grafico 10: Distribución en porcentaje de embriones transferidos en las pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES



Fuente: Datos obtenidos de las historia clínicas de las pacientes de la clínica INFES.
Realizado por: María Judith Aguinaga

El promedio de transferencia de embriones en la clínica es de tres para la FIV, sin embargo según las características de la paciente y la disponibilidad de los mismos este número puede variar.

Grafico 11: Distribución en porcentaje del número de embriones o fetos detectados por ecografía en las pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES



Fuente: Datos obtenidos de las historia clínicas de las pacientes de la clínica INFES.

Realizado por: María Judith Aguinaga

Del 30% de mujeres que consiguieron embarazo, más del 20% solamente gestó un producto, seguido por el embarazo gemelar en el 6.66% de las pacientes y un pequeño número con gestas triples, sin embargo no se reportan casos de embarazos con más embriones o fetos.

Tabla 1: Relación estadística entre la edad y el embarazo comprobado por BHCG en las pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES

Edad de la Paciente	BHCG Embarazo		Total
	NEGATIVO	POSITIVO	
Menores de 35 años	30	73	103
Mayores de 35 años	46	121	167
TOTAL	76	194	

Fuente: Datos obtenidos de las historia clínicas de las pacientes de la clínica INFES.

Realizado por: María Judith Aguinaga

OR: 1.081

La relación entre la edad y el embarazo conseguido por FIV es poco significativa en este estudio siendo más probable el embarazo en mujeres menores de 35 años.

Tabla 2: Relación estadística entre el nivel de instrucción y la realización de tratamientos de infertilidad previos en las pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES

INSTRUCCIÓN	Tratamiento Previo		Total
	No	Si	
Secundaria	76	29	105
Superior	107	58	165
TOTAL	183	87	270

Fuente: Datos obtenidos de las historia clínicas de las pacientes de la clínica INFES.

Realizado por: María Judith Aguinaga

OR: 1.41

Se puede decir que aquellas pacientes con instrucción superior, son aquellas que buscan atención para la infertilidad y se someten con más frecuencia a tratamientos que comprenden terapias de reproducción asistida.

Tabla 3: Relación estadística entre el peso y el embarazo comprobado por BHCG en pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES

PESO	BHCG embarazo		Total
	NEGATIVO	POSITIVO	
Más de 60 kg	94	29	123
Menos de 60 kg	100	47	147
TOTAL	194	76	270

Fuente: Datos obtenidos de las historia clínicas de las pacientes de la clínica INFES.

Realizado por: María Judith Aguinaga

OR: 1.523

Al dividir a las pacientes en dos grupos por su peso podemos encontrar una diferencia significativa en aquellas con menos de 60 kg para conseguir embarazo, esto independientemente de su IMC.

Tabla 4: Relación estadística entre la presión arterial y el embarazo diagnosticado por BHCG en pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES

Presión arterial	No embarazo	Si embarazo	Total
Alta	17	5	22
Baja	53	24	77
Normal	124	47	171
Total	194	76	270

OR: 1.3638	Chi-cuadrado: 0,7042	Grados de libertad: 2	P : 0,7032
------------	----------------------	-----------------------	------------

Fuente: Datos obtenidos de las historia clínicas de las pacientes de la clínica INFES.

Realizado por: María Judith Aguinaga

Se encontró un OR significativo el cual favorece a aquellas pacientes con una PA normal a tener un resultado exitoso con FIV frente a aquellas que tienen una PA elevada.

Tabla 5: Relación estadística entre mujeres que recibieron tratamiento previo para infertilidad y el embarazo diagnosticado por BHCG en pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES

TRATAMIENTO PREVIO	BHCG embarazo		Total
	NEGATIVO	POSITIVO	
No	132	51	183
Si	62	25	87
TOTAL	194	76	270

Odds Ratio: 1,0436	IC 95% : 0,5927 - 1,8376	Chi-cuadrado - Mantel-Haenszel: 0,0218
-----------------------	-----------------------------	---

Fuente: Datos obtenidos de las historia clínicas de las pacientes de la clínica INFES.

Realizado por: María Judith Aguinaga

Los datos de la tabla expuesta encuentran una asociación significativa entre haber recibido algún tipo de tratamiento para infertilidad previo y conseguir embarazo por FIV probablemente esto se debe al aumento de probabilidad conocido al realizarse más de 1 ciclo

Tabla 6: Relación estadística entre el tipo de infertilidad y el embarazo diagnosticado por BHCG en pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES

TIPO DE INFERTILIDAD	BHCG Embarazo		Total
	NEGATIVO	POSITIVO	
Primaria	87	35	122
Secundaria	107	41	148
Total	194	76	270

Odds Ratio: 0,9525	IC 95%: 0,5592 - 1,6222	Chi-2 - Mantel-Haenszel: 0,032
--------------------	-------------------------	--------------------------------

Fuente: Datos obtenidos de las historia clínicas de las pacientes de la clínica INFES.

Realizado por: María Judith Aguinaga

La diferencia de embarazos obtenidos en pacientes con infertilidad primaria y secundaria es mínima, como consecuencia no hay una asociación entre estas variables y el embarazo por FIV.

Tabla 7: Relación estadística entre el número de gestas previas y el embarazo diagnosticado por BHCG en pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES

GESTAS PREVIAS	BHCG Embarazo		Total
	NEGATIVO	POSITIVO	
0 a 3	186	63	249
4 a 7	8	13	21
Total	194	76	270

Odds Ratio: 4,7976	IC 95%: 1,9006 - 12,1102
Chi-2 - Mantel-Haenszel: 12,7821	p: 0,00035112

Fuente: Datos obtenidos de las historia clínicas de las pacientes de la clínica INFES.

Realizado por: María Judith Aguinaga

Se demuestra una fuerte asociación entre estas variables, demostrándose con una $p: 0,0003$; que aquellas mujeres que han tenido gestas previas de obtener embarazo mediante FIV, mejorando aún más sus probabilidades cuando tiene un número mayor de gestas previas.

Tabla 8: Relación estadística entre el tiempo de infertilidad y el embarazo diagnosticado por BHCG en pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES

Años de infertilidad	BHCG Embarazo		Total
	NEGATIVO	POSITIVO	
1 a 3	62	25	87
4 a 6	71	28	99
7 a 9	39	10	49
Más de 9	22	13	35
Total	194	76	270

Chi-2: 2,8672	Grados de libertad: 3	p: 0,4126
---------------	-----------------------	-----------

Fuente: Datos obtenidos de las historia clínicas de las pacientes de la clínica INFES.
Realizado por: María Judith Aguinaga

No se encontró una asociación significativa entre el tiempo de infertilidad en años y éxito o fracaso de las FIV.

Tabla 9: Relación estadística entre los resultados de espermatograma y embarazo diagnosticado por BHCG en pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES

Espermatograma	BHCG Embarazo		Total
	NEGATIVO	POSITIVO	
Normal	126	45	171
Anormal	68	31	99
Total	194	76	270

Odds Ratio:0,7322	IC 95%: 0,4231 - 1,2672	Chi 2 - Mantel-Haenszel: 1,2402
-------------------	-------------------------	---------------------------------

Fuente: Datos obtenidos de las historia clínicas de las pacientes de la clínica INFES.
Realizado por: María Judith Aguinaga

No se demostró una asociación estadística entre los resultados del espermograma y el curso de la FIV, resultado que se puede atribuir a los procesos de laboratorio donde se capacita el espermatozoide y la transferencia se realiza con embriones.

Tabla 10: Relación estadística entre la presencia de hidrosalpinx y embarazo diagnosticado por BHCG en pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES

HIDROSALPINX	BHCG embarazo		Total
	NEGATIVO	POSITIVO	
Hidrosalpinx	48	24	72
Sin Hallazgos	26	8	34
TOTAL	74	32	106

OR: 0.615	IC 95%: 0,242 – 1,562
Chi ² - Mantel-Haenszel: 1,0433	p: 0,307

Fuente: Datos obtenidos de las historia clínicas de las pacientes de la clínica INFES.
Realizado por: María Judith Aguinaga

La presencia de hidrosalpinx no se pudo asociar al fracaso de la FIV.

Tabla 11: Relación estadística entre la presencia de patología tubárica y embarazo diagnosticado por BHCG en pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES

PATOLOGÍA TUBÁRICA	BHCG embarazo		Total
	NEGATIVO	POSITIVO	
Obstrucción o Ausencia trompas	48	22	70
Sin Hallazgos	26	8	34
TOTAL	74	30	104

Odds Ratio: 0,6738	IC 95% : 0,2505 - 1,7084
Chi-cuadrado - Mantel-Haenszel: 0,689	p : 0,4065033834

Fuente: Datos obtenidos de las historia clínicas de las pacientes de la clínica INFES.
Realizado por: María Judith Aguinaga

No se demostró una asociación estadísticamente significativa entre las diferentes patologías de trompas de Falopio encontradas mediante laparoscopia y el curso de la subsecuente FIV.

Tabla 12: Relación estadística entre mujeres con diagnóstico de endometriosis y embarazo diagnosticado por BHCG en pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES

ENDOMETRIOSIS	BHCG embarazo		Total
	NEGATIVO	POSITIVO	
Endometriosis	45	13	58
Sin Hallazgos	26	8	34
TOTAL	71	21	92

Odds Ratio: 1,0651	IC 95% : 0,3901 - 2,9080
Chi-cuadrado - Mantel-Haenszel: 0,015	p: 0,902589119

Fuente: Datos obtenidos de las historia clínicas de las pacientes de la clínica INFES.
Realizado por: María Judith Aguinaga

No se logró demostrar que el diagnóstico de endometriosis afecte el curso de la FIV.

Tabla 13: Relación estadística entre la presencia de patología uterina u ovárica y embarazo diagnosticado por BHCG en pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES

PATOLOG-UTER-OVARICA	BHCG embarazo		Total
	NEGATIVO	POSITIVO	
patología uterina/ovárica	36	19	55
Sin Hallazgos	26	8	34
TOTAL	62	27	89

Odds Ratio: 0,583	IC 95%: 0,2215 - 1,5347
Chi ² - Mantel-Haenszel: 1,1929	p: 0,2747373707

Fuente: Datos obtenidos de las historia clínicas de las pacientes de la clínica INFES.
Realizado por: María Judith Aguinaga

Al igual que las patologías anteriores los diferentes hallazgos en útero y ovarios no demostraron un efecto adverso en la FIV.

Tabla 14: Relación estadística entre la presencia de endometriosis e hidrosalpinx y embarazo diagnosticado por BHCG en pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES

ENDOMETRI-HIDROSALP	BHCG embarazo		Total
	NEGATIVO	POSITIVO	
Endometriosis más hidrosalpinx	13	4	17
Sin Hallazgos	26	8	34
TOTAL	39	12	51

Odds Ratio: 1	IC 95%: 0,2535 - 3,9454
Chi ² - corrected (Yates): 0,1226	2-colas p: 0,7262359524

Fuente: Datos obtenidos de las historia clínicas de las pacientes de la clínica INFES.
Realizado por: María Judith Aguinaga

No existe una relación estadísticamente significativa en aquellas pacientes con diagnóstico de endometriosis e hidrosalpinx y el éxito o fracaso de una FIV

Tabla 15: Relación estadística entre el número de óvulos aspirados y el número de óvulos fertilizados en pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES

Óvulos Aspirados	Óvulos Fertilizados				Total
	1 – 4	5 - 8	9 -12	13 - 16	
1 – 4	135	0	0	0	135
5 – 8	30	84	0	0	114
9 – 12	1	7	11	0	19
Más de 12	0	0	0	2	2
TOTAL	166	91	11	2	270

Fuente: Datos obtenidos de las historia clínicas de las pacientes de la clínica INFES.
Realizado por: María Judith Aguinaga

Esta tabla nos muestra que en la mayoría de las pacientes se logró obtener de 1 a 4 óvulos, con buenos resultados de fecundación del 100% en el mismo rango, seguidos por aquellas pacientes donde se obtuvo un mayor número de los mismos, todas ellas con un buen resultado de fecundación.

Tabla 16: Relación estadística entre el número de embriones transferidos y número de embriones gestantes en pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES

Óvulos transferidos	Número de embriones				
	1	2	3	No emb.	Total
1	0	0	0	15	15
2	10	4	0	58	72
3	32	11	3	91	137
4	12	2	1	30	45
5	1	0	0	0	1
Total	55	17	4	194	270

Chi ² : 16,126	grados de libertad: 2	Probabilidad: 0,1855
---------------------------	-----------------------	----------------------

Fuente: Datos obtenidos de las historias clínicas de las pacientes de la clínica INFES.

Realizado por: María Judith Aguinaga

Es importante notar que aquellas paciente donde se transfirió solamente un embrión no hubo embarazo en ninguna de ellas, a la mayoría de las pacientes se les transfirieron tres embriones con buenos resultados siendo más frecuente el embarazo simple.

Tabla 17: Relación estadística entre el número de óvulos aspirados y fertilizados con niveles de LH en pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES

OVULOS ASP	LH (mUI/ml)					Total
	5 y menos	5.1 - 10	10.1 - 15	15.1 - 20	Más de 20	
1 – 4	50	46	18	12	8	135
5 – 8	49	33	19	4	8	115
9 – 12	10	6	1	1	2	20
Más de 12	1	2	0	0	0	3
TOTAL	110	87	38	17	18	270

OVULOS FERTIL	LH (mUI/ml)					Total
	5 y menos	5.1 – 10	10.1 - 15	15.1 - 20	Más de 20	
1 – 4	61	61	23	13	8	166
5 – 8	43	22	14	4	8	91
9 -12	4	4	1	0	2	11
13 – 16	0	2	0	0	0	2
TOTAL	108	89	38	17	18	270

Fuente: Datos obtenidos de las historia clínicas de las pacientes de la clínica INFES.

Realizado por: María Judith Aguinaga

Tanto para conseguir aspirar óvulos como para la fertilización de los mismos es favorable unos niveles de LH menores de 10 mUI/ml podemos notar en la tabla que conforme aumentan los niveles de LH disminuye el número de óvulos obtenidos y disminuye a casi la mitad el número de pacientes.

Tabla 18: Relación estadística entre el número de óvulos aspirados y fertilizados con niveles de FSH en pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES

OVULOS ASP	FSH(mUI/ml)					Total
	5 y menos	5.1 - 10	10.1 - 15	15.1 - 20	Más de 20	
1 – 4	63	43	13	9	7	135
5 – 8	45	41	13	9	6	114
9 – 12	8	8	1	0	2	19
Más de 12	1	1	0	0	0	2
TOTAL	117	93	27	18	15	270

OVULOS FERTIL	FSH(mUI/ml)					Total
	5 y menos	5.1 – 10	10.1 - 15	15.1 - 20	Más de 20	
1 – 4	74	55	19	11	7	166
5 – 8	38	33	7	7	6	91
9 -12	4	4	1	0	2	11
13 – 16	1	1	0	0	0	2
TOTAL	117	93	27	18	15	270

Fuente: Datos obtenidos de las historia clínicas de las pacientes de la clínica INFES.

Realizado por: María Judith Aguinaga

Un comportamiento similar a la LH se observa en la FSH, aquellas pacientes con un nivel de FSH menor de 5 mUI/ml son aquellas donde se obtienen óvulos con una mayor frecuencia y en mayor cantidad, seguidas por aquellas con niveles de 5 a 10 mUI/ml y

observamos una diferencia marcada con aquellas que presentan niveles de más 10 mUI/ml.

Tabla 19: Relación estadística entre el número de óvulos aspirados y fertilizados con niveles de estrógeno en pacientes que se realizaron FIV de enero del 2007 a diciembre del 2012 en la clínica INFES

OVULOS ASP	E2 (pg/dl)					Total
	50 y menos	50.1 - 100	100.1 – 150	150.1 - 200	Más de 200	
1 - 4	35	40	24	9	27	135
5 - 8	37	21	17	12	27	114
9 - 12	7	3	2	3	4	19
Más de 12	1	1	0	0	0	2
TOTAL	80	65	43	24	58	270

OVULOS FERTIL	E2 (pg/dl)					Total
	50 y menos	50.1 - 100	100.1 – 150	150.1 - 200	Más de 200	
1 - 4	45	47	27	14	33	166
5 - 8	31	15	14	10	21	91
9 -12	3	2	2	2	2	11
13 - 16	1	1	0	0	0	2
TOTAL	80	65	43	26	56	270

Fuente: Datos obtenidos de las historia clínicas de las pacientes de la clínica INFES.

Realizado por: María Judith Aguinaga

Los datos observados con respecto al estrógeno son peculiares ya que la mayoría de las pacientes presentan niveles de 100 pg /ml o menos. Lo que puede deberse al día donde se obtuvieron los niveles de los mismos (día 3) y no durante el tratamiento de inducción.

CAPITULO V: DISCUSION

Las decisiones tanto medicas como personales que conciernen un tratamiento con FIV deben ser tomadas considerando las probabilidades de un recién nacido vivo. Debido al costo financiero, emocional y físico que este tratamiento implica. Una asesoría personalizada de cada paciente que nos ayude a evaluar sus verdaderas probabilidades, proporciona una gran ayuda a las pacientes a la hora de toma de decisiones, como continuar con el tratamiento o no, o buscar otras opciones como ovulo donado. (25).

A pesar de los esfuerzos al momento no se ha podido validar ningún modelo predictivo para los ciclos FIV, la mayoría hasta hoy se han basado en la edad de la paciente solamente (23, 173, 199).

Encontramos un porcentaje de embarazo del 28,15% cifras similares a los reportados en Europa por la European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) y en Estados Unidos reportados por la American Society for Reproductive medicine (ASRM), la cual al igual que en nuestro estudio disminuye (18,89%) al considerar los recién nacidos vivos.

Numerosas publicaciones ponen de manifiesto una relación inversamente proporcional entre la edad y la fecundidad femenina, en la población general (200), y en las parejas con problemas de esterilidad. *Goverde* en un estudio retrospectivo concluye que sólo la edad de la paciente resulta factor pronóstico independiente, (201), *Agarwal* encuentra tasas de gestación mayores en pacientes menores de 35 años, (202) *Houmard* encuentra diferencias significativas entre pacientes menores y mayores de 40 años (tasas de gestación de 9.3% y 2.4% respectivamente) , (203), *Sahakian* concluye que tienen peor pronóstico las mayores de 40 años, (204), *Stone* encuentra diferencias según la edad (tasa de gestación en menores de 26 años: 18.9%, de 26-30 años: 13.9%,31-35 años: 12.4%, 36-40 años: 11.1%, 41-45 años: 4.7%, más de 45 años: 0.5% ,con $p < 0.001$), (205), *Campana* , como *Hull* , concluye que el éxito del tratamiento se ve influenciado por la edad de la paciente si es mayor de 39 años (206,207) y *Remohí* encuentra que la tasa de embarazo disminuye bruscamente a partir de 37 años, siendo la tasa de embarazo por ciclo del 26.3% al 30% en menores de 37 años y del 6.2% en mayores de 38 años (83). *Broekmans* pone el límite superior en 44 años, porque encuentra que las tasas de gestación son mínimas por encima de esa edad (208). Con respecto al presente

estudio, al igual que en los hallazgos encontrados por diversos autores la tasa de embarazo disminuye a medida que aumenta la edad de las pacientes, las pacientes fueron divididas en dos grupos encontrando una tasa de embarazo mayor en mujeres menores de 35 años (29.1 %), mientras que en aquella mayores de 35 años fue del 27.5%, sin embargo si tomamos en cuenta solo aquellas mayores de 40 años disminuye drásticamente a un 18.4 %. La relación de la edad y el embarazo por medio de FIV fue significativa con un OR de 1.08

En un estudio realizado en 1996 el cual incluyó 561 y se controlaron posibles variables de confusión para tomar en cuenta solamente la edad se encontró que el número de ovocitos y por lo tanto el número de embriones declinan con la edad, la implantación se vio reducida cuando no se encontraron más de tres embriones lo cual sucedía en mujeres mayores de 35 años en comparación con aquellas de menor edad, se encontró de igual manera una reducción la viabilidad de los embriones (209).

En el artículo de *De la Cuesta*, con datos de la población de parejas estériles del Hospital Universitario Puerta de Hierro, la edad no presentaba una asociación estadísticamente significativa con la probabilidad de éxito para conseguir embarazo (tasa de embarazo para menores de 29 años: 27.8%, entre 30 y 34 años 31% y para mayores de 35 años 42%, con una $p=0,13$) (210).

Sabemos que el inicio y mantenimiento de las funciones reproductivas están relacionados con un peso óptimo. El peso bajo así como el sobrepeso y la obesidad están asociados con un aumento de infertilidad por anovulación.

En el presente trabajo no se encontró registro alguno de la talla de las pacientes por lo que no fue posible calcular el IMC de las participantes, sin embargo se evaluó el peso como una variable independiente, se encontró que aquellas pacientes con un peso menor a 60kg tenían más probabilidades de conseguir embarazo (OR: 1.5).

No se encontraron estudios que usen al peso como una variable independiente, los estudios publicados usan como parámetro el IMC, como lo hizo Fedorcsak y colaboradores (37) en un estudio retrospectivo realizado con 2.660 parejas estériles sometidas a 5.019 ciclos de FIV-ICSI durante 6 años, donde encontró que el IMC está relacionado con una disminución de los recién nacidos vivos, con una mayor incidencia de pérdidas tempranas en mujeres que se realizaron FIV. Además se encontró que el

sobrepeso se relaciona con la necesidad de mayores dosis de FSH para estimulación y un menor número de ocitos aspirados. Comparadas con mujeres de peso normal las mujeres obesas obtienen en promedio 3.9 (95% IC 0.3–7.6) menos nacimientos por ciclo. Soderstrom (38) observó que con IMC superiores a 25 se precisa un mayor número de ampollas de gonadotropinas, mayor número de días de estimulación, consiguiéndose una inferior tasa de fertilización.

Ciertos estudios concluyen que la duración de la infertilidad es un factor pronóstico independiente, con distintos puntos de corte: *Tomlinson* concluye que la probabilidad de embarazo por ciclo disminuye significativamente si la esterilidad era mayor de 72 meses (83), para *Nuojwa* la probabilidad de embarazo disminuye a partir de los 6 años de esterilidad (211) y para *Houmar e Ibérico* las tasas de embarazo mejoran si el tiempo de evolución de la esterilidad es menor de 3 años (202, 212), cifra de corte que también propone *Benagiano*(213). *Barros Delgadillo*, encuentra mejores tasas de gestación si la duración de la esterilidad es menor de 4 años (214). En la población estudiada se encontró una tasa de embarazo similar en aquellas pacientes que presentaban un año a 6 años de infertilidad, la cual disminuye a partir de los 6 años considerablemente, a pesar de lo cual no se logró demostrar una relación estadísticamente significativa entre los años de infertilidad y el éxito de una FIV.

Al hablar de pacientes que han recibido tratamientos previos vemos que esta variable se relaciona íntimamente con la duración de la esterilidad. En los artículos revisados, no se incluye esta variable (estudios de esterilidad previos en otro centro en la primera consulta), un estudio evalúa si la pareja es remitida desde atención primaria o desde el especialista en ginecología, obteniéndose mejores resultados con las parejas enviadas desde atención primaria (215). Estos hallazgos pueden explicarse si pensamos que las parejas remitidas desde el especialista ya han tenido una primera valoración basal con consejos y posibles tratamientos que ya han fallado y en principio tendrían peor pronóstico que las parejas que no han pasado por la consulta del especialista.

En la clínica INFES un 32.2 % de las pacientes afirman haberse realizado algún tipo de tratamiento previo, en las que se encontró una relación significativa con una mayor probabilidad de conseguir embarazo (OR: 1,0436, IC 95%: 0,5927 - 1,8376); lo que se puede atribuir a un mayor número de intentos de FIV, lo cual aumenta la probabilidad de embarazo.

En aquellas pacientes con gestas previas se encontró una mayor probabilidad de embarazo, sobre todo en aquellas con 4 gestas o más (OR: 4,7976; IC 95%: 1,9006 - 12,1102, p: 0,0003511) siendo este el hallazgo más significativo del presente estudio. En múltiples artículos también destaca el valor de las gestaciones previas como factor pronóstico de éxito (216), así de todas las parejas que han conseguido gestación tras un tratamiento médico eran las que tenían más gestaciones y partos previos.

De sobra es conocido el papel de la FSH en la reserva ovárica y en la fecundidad humana, con respecto a los niveles de FSH medidos en las pacientes de nuestro estudio (al tercer día del ciclo) se observa una marcada diferencia en la obtención y fertilización de óvulos en aquellas con niveles menores de 10 mUI/ml y mayores aun si observamos las que tienen niveles menores de 5 mUI/ml, datos similares se obtuvieron en el estudio de *Gaitero* donde se concluye que las pacientes con FSH menores en la valoración inicial de la, tienen mayor probabilidad de gestación (con punto de corte en el 6, que es la mediana obtenida), que las pacientes con una FSH mayor (p =0,001)(84). También podemos comparar nuestros resultados con los del trabajo de *Van der Steeg*, pero con distinto punto de corte, que concluye que en mujeres sin alteraciones ovulatorias, una FSH mayor de 8 se asocia a baja fecundidad, independientemente de la edad y duración del ciclo menstrual (217).

Levi et al. (34) estudiando retrospectivamente a 9.802 pacientes que iniciaban un ciclo de FIV, encontraron una FSH>14,2 IU/L en el 11,6% de ellas. En este grupo de baja reserva ovárica la tasa de embarazo fue significativamente inferior que en un grupo control, y la tasa de aborto muy superior. Se necesitan desarrollar otras pruebas que puedan valorar con mayor exactitud la respuesta ovárica.

En un estudio retrospectivo realizado con 19.682 procesos de fecundación asistida efectuados en 135 clínicas (39), se observó que si además de la FSH se determina estradiol, el grado de predicción de éxito de la FIV es superior, independientemente de la edad y de otros factores clínicos pronósticos. Sin embargo en este estudio los niveles de estrógeno no son concordantes con aquellos de FSH, lamentablemente en el presente estudio las cifras de estradiol no se tomaron el día previo a la transferencia por lo que no se obtuvo relación con los valores de FSH.

Los datos de este estudio concuerdan con los estudios publicados hasta ahora (218-220), siendo el valor de la FSH elevado un factor pronóstico negativo para cualquier tratamiento de FIV (221).

La conclusión común a la que llegan varios autores es que la FSH basal tiene capacidad predictora de gestación espontánea (y no presenta la misma capacidad de predicción de éxito en FIV) (217, 222- 224)

Reljic *et al.*(225) determinaron de modo prospectivo la probabilidad de ovulación precoz y tasa de embarazo, determinando estradiol el día de la HCG y un día después, sugiriendo que las determinaciones en el día 3 del ciclo de FSH y estradiol, sólo tienen un valor orientativo en la predicción de la respuesta ovárica, sobre todo en mujeres jóvenes. Lo que puede explicar los niveles bajos de estrógeno en nuestras pacientes.

Valbuena *et al.*(230) analizaron de modo prospectivo en un estudio *in vitro* controlado si los niveles elevados de estradiol se relacionaban con la tasa de implantación, concluyendo que existe un efecto deletéreo de estos altos niveles de estradiol sobre la adhesión embrionaria, debido principalmente a que ejercen un efecto tóxico directo sobre la división embrionaria.

Las estimaciones de la incidencia de la infertilidad masculina son ampliamente variables, así encontramos en la literatura rangos del 25 al 60%. El hecho de encontrar alteraciones en el semen no significa que se haya encontrado la causa de la infertilidad. En este trabajo se encontró una prevalencia del 35% de espermogramas con alteraciones, contrario al estudio de Barja Herrera en el 2002 realizado en una clínica de infertilidad donde encontró alteraciones hasta en el 93.6% de los espermogramas de varones que acudían a la misma. (226). La anomalía más frecuente en el espermograma fue la astenozoospermia, seguida por la olizoospermia, la necrospermia y finalmente la teratozoospermia. En el Perú, un estudio de 1990 a 1992, en 242 varones del servicio de Andrología (Hospital Cayetano Heredia), se observó que la anomalía más frecuente en espermogramas de varones es la astenozoospermia (33%), consecuencia probable de un proceso inflamatorio en el tracto reproductivo y en el recuento de espermatozoides la alteración más frecuente fue polizoospermia (13%) (227)

En 1999 otro estudio en 404 varones del servicio de Andrología concluyó que la alteración seminal más frecuente fue la astenozoospermia (64.1%) y en el recuento de espermatozoide la alteración más frecuente fue la oligozoospermia, que se presentó en el 13% (228).

Un estudio en el que se realizó un seguimiento a 3129 parejas de las cuales el 17% habían tenido un embarazo sin necesidad de algún tipo de tratamiento. Se encontró que la tasa de embarazo por año fue igual en aquellos hombres con normozoospermia que en aquellos que según OMS tenían semen defectuoso (24% vs. 23%), dato que se corrobora en esta investigación donde una hubo una asociación significativa entre los resultados de espermogramas y el embarazo por FIV, sin embargo si se observó menor probabilidad de embarazo para espermia con concentraciones menores de $40 \times 10^6/\text{mL}$, y contajes menores de $<200 \times 10^6$ y con formas normales $<20\%$. Este estudio concluye que los criterios actuales de la OMS no discriminan el hombre infértil del subfertil. (55) Shen y cols. (54) realizaron un análisis estadístico en un estudio retrospectivo sobre los factores que con mayor incidencia afectan a la tasa de fertilización y de embarazo tras ICSI. Analizaron como variables pronosticas: los parámetros seminales, la edad de la mujer, el estradiol el día de la hCG, las condiciones del cultivo, la calidad embrionaria, el número de embriones transferidos, la técnica ICSI y la experiencia del biólogo en ICSI. De todos estos factores, uno de los más importantes fue la motilidad espermática, observando una correlación significativa entre una buena movilidad y la formación de dos pro núcleos.

La endometriosis es una patología frecuente en las mujeres infértiles, en las pacientes de este estudio se hizo el diagnóstico por laparoscopia en alrededor del 21% de ellas.

García Velasco *et al.* (42), realizaron un estudio retrospectivo donde comparaban los Resultados de FIV obtenidos en mujeres intervenidas de endometriosis *versus* mujeres no intervenidas. No encontraron diferencias significativas en cuanto al tiempo de estimulación. Sin embargo, observaron que las mujeres que fueron objeto de estimulación ovárica sin cirugía previa necesitaron una dosis inferior de gonadotropinas, mientras que los niveles de estradiol el día de la HCG fueron superiores. A pesar de ello, ambos grupos presentaron similar número de ovocitos maduros, tasa de fertilización, embriones obtenidos por ciclo, embriones transferidos, tasa de embarazo o abortos; al igual que en nuestros resultados estas pacientes no presentaron diferencias con respecto al embarazo por FIV.

Un reciente meta análisis sugiere un descenso en los resultados de FIV en pacientes con endometriosis estadio III o IV *vs* estadios I y II, en este estudio no se dividieron las pacientes por el grado de endometriosis que presentaban razón por la que tal vez no hubo una asociación negativa con el embarazo.

Una revisión de 22 estudios observacionales de pacientes sometidas a ciclos de FIV sugiere que las pacientes con endometriosis asociada a su esterilidad, tienen una tasa de embarazo más baja que las pacientes con otras causas de esterilidad (OR 0,63, 95% CI 0,51 a 0,77). Las tasas de embarazo globales en esos 22 estudios estaban sobre el 22% (47). Si observamos las diferentes tasas de embarazo asociadas a las diferentes patologías de las pacientes, se observa que la de pacientes con endometriosis es inferior y es aún más baja en aquellas donde la endometriosis coexiste con hidrosalpinx.

Con respecto a la patología uterina la más frecuente hallada en las pacientes de la clínica INFES es la miomatosis uterina, todas ellas se sometieron a una miomectomía previo a la realización de FIV. Once estudios de cohortes publicados, sugieren que las mujeres con miomas submucosos tienen una tasa de embarazo más baja comparados con mujeres con otras causas de infertilidad (RR 0,30, 95% IC 0,13 a 0,70 En estos once estudios la miomectomía no se asoció con un aumento de la tasa de nacidos vivos (RR 0,98, 95% IC 0,45 a 2,41) pero si a una tasa más alta de embarazo (RR 1,72, 95% IC 1,13 a 2,58) (12).

Un estudio de casos control (229) encontró una tasa más baja de embarazo en mujeres con mioma comparado con mujeres sin mioma (11% contra 25%). La tasa de embarazo des-pues de la miomectomía (42% contra 25%) fue más alta que en las mujeres sin tratamiento.

Hay autores que relacionan el número de folículos con el éxito del tratamiento: *Houmard e Ibérico* encuentran que la tasa de gestación aumenta si existen más de 3 folículos maduros (203,212), *Stone* obtiene una tasa de gestación con 1 folículo de 7.6% y de 16.9% con 6 folículos y *Tomlinson* lo propone como factor predictor de éxito (83), al igual que *Ghosh*, que además encuentra mejores tasas con folículos de 15 a 19,9 mm (216). En nuestra muestra, no contamos con el número de folículos que presento cada paciente pero es un dato que se puede comparar directamente con el número de óvulos aspirados, los cuales en la clínica tiene un alto porcentaje de fertilización, obteniéndose posteriormente los embriones necesarios para la transferencia subsecuente; siendo este número mejor en aquellas pacientes donde se obtuvo un mayor número de óvulos.

Un estudio retrospectivo de cohortes en el que se incluyeron 3105 ciclos de FIV-ICSI realizados desde Enero de 2003 hasta Enero de 2006, en los que se transfirieron 1 ó 2

embriones en función de su disponibilidad y sólo se transfirieron 3 embriones en los casos de edad materna avanzada y/o mala calidad embrionaria. La tasa de gestación fue del 26.5%, con una tasa de implantación del 17%, una tasa de gestación doble del 22.6% y ninguna gestación triple.

Los datos del registro europeo de FIV (230) recogen desde el año 2001 una tasa de gestación múltiple del 25,5% (24% gemelares y 1,5% triples).

La tasa de gestación múltiple depende fundamentalmente del número y de la calidad de los embriones transferidos (231 - 233) y en gran medida de la edad de la paciente (234, 235). Cuando se comparan los resultados obtenidos en función del número de embriones transferidos, se observa que las mayores tasas de gestación y de implantación se consiguen con transferencias de 2 embriones y que la transferencia de un tercer embrión incrementa las tasas de gestaciones dobles, por tanto, salvo en casos seleccionados, la transferencia de más de dos embriones no aumenta sustancialmente el porcentaje de embarazo, mientras que sí produce un incremento muy relevante del porcentaje de gestación múltiple.

Lamentablemente no contamos con registro de la calidad embrionaria, solamente se pudo analizar el número de embriones transferidos desconociendo este dato importante, se observó que en aquellas pacientes donde se hizo la transferencia con un solo embrión no hubo éxito, la tasa de embarazos simples fue de del 72.3% siendo la más alta, el embarazo gemelar fue del 22.3% y el triple presento solamente 4 casos. Llegando a la conclusión al igual que los autores previamente mencionados que lo ideal es transferir al menos 2 embriones, dejando un mayor número para aquellos casos que lo ameriten.

Desde hace años, se han descrito múltiples factores pronósticos y modelos predictores para la gestación espontánea. *Wichmann*, en 1994, elaboró una complicada fórmula teniendo en cuenta la duración de la esterilidad, las características del semen, la edad materna y el antecedente de uretritis en el hombre para predecir la probabilidad de obtener una gestación espontánea (236).

Posteriormente, aparecieron muchos modelos más (143, 215, 237 - 239), que intentaban predecir el éxito dependiendo de la técnica escogida (actitud expectante, IAC o FIV), con los principales factores pronósticos en común: La edad materna, la existencia de gestación previa, la duración de la esterilidad, la FSH basal y las características espermáticas.

El modelo predictor de gestación espontánea más aceptado, sencillo y completo, es el de *Hunault*, que tiene en cuenta la duración de la esterilidad, el tipo, la edad materna y las características espermáticas (241)

Mediante una tabla con las variables a estudio se obtiene una cifra o score que se traslada a una gráfica y nos da el resultado de la probabilidad esperada para esa pareja de embarazo independiente de tratamiento:

Si la probabilidad de gestación espontánea según el modelo predictor es mayor del 40% se recomienda actitud expectante 12 meses, (porque las TRA novan a superar esa cifra con el mínimo riesgo), si es menor del 20%, se aconseja TRA y entre el 20 y el 40% de probabilidad, se aconseja decidir con la pareja según el grado de frustración y los riesgos de las TRA, (241- 243) Este modelo teórico se ha validado con una amplia muestra de población subfétil europea (38 hospitales en Holanda), con un resultado excelente. Previamente también lo había validado *Hunault* en población canadiense (215).

En busca de un método de predicción más preciso, este equipo de expertos, liderado por Madelene Yao, profesora de Obstetricia y Ginecología de la citada universidad, analizó los datos procedentes de más de 1.600 ciclos de FIV realizados en el Hospital de Stanford entre 2003 y 2006. Gracias a este minucioso examen, identificaron 52 factores que influyen en las posibilidades de dar a luz a un bebé fruto de esta técnica de reproducción asistida. Entre ellos están algunos de sobra conocidos como la edad de madre pero también otros como la tasa de crecimiento del blastocisto durante el primer FIV o la cantidad total de gonadotrofina (55).

Resumiendo todo lo expuesto, finalizo la discusión recordando que aunque la solución a los problemas de fertilidad parece cercana, existen factores implicados en la consecución del embarazo que aún desconocemos: factores genéticos relacionados con el embrión, moleculares relacionados con la implantación, factores de crecimiento endometriales y otros factores que nos impiden garantizar el éxito a las parejas con problemas de infertilidad y a la vez nos incitan a seguir investigando en el campo de la reproducción humana.

CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El presente estudio es uno de los pocos que existen sobre infertilidad en nuestro país, son muy escasos los datos de infertilidad, como su origen, causas, tratamientos de infertilidad y sus resultados.

Aunque con sus respectivas limitaciones (muestra y lugar), este estudio nos permite obtener un perfil de la mujer infértil en el Ecuador, lo cual es una herramienta útil el momento de abordar en consulta a la paciente con infertilidad; además expone la necesidad de aumentar los servicios y la accesibilidad de los mismos.

Se demostró que la edad juega un papel a la hora de realizarse una fertilización in vitro, usamos como punto de corte los 35 años, observando una asociación significativa entre el embarazo y mujeres menores de 35 años; al igual que el peso el cual demostró independientemente de la estatura y por lo tanto el IMC, que aquellas mujeres con más de 60 kg presentan una menor probabilidad de embarazo.

Las pacientes que buscan tratamientos para infertilidad tienen instrucción secundaria o superior en su mayoría, lo cual se puede atribuir también al hecho de mayores ingresos económicos dentro de este grupo; lo que se asoció significativamente con la realización de tratamientos previos, y esto a su vez se asocia a una mayor tasa de embarazo.

El tipo de infertilidad no se asoció con el éxito o fracaso de la FIV, sin embargo en aquellas con infertilidad secundaria el embarazo fue más frecuente en aquellas con más gestas y aumenta conforme aumentan las mismas.

Los resultados de espermograma se clasificaron de acuerdo a la OMS encontrando un alto porcentaje de resultados anormales, a pesar de lo cual no se encontraron diferencias significativas con aquellos que presentaron resultados normales.

Todas las pacientes del estudio se sometieron previamente a una laparoscopia diagnóstica o quirúrgica conforme el caso, los hallazgos se clasificaron en 5 grupos según la patología descrita entre las más importantes y frecuentes la presencia de endometriosis e hidrosalpinx, no se logró obtener datos estadísticamente significativos, sin embargo la tasa de embarazo en pacientes con endometriosis es la más baja y descende aún más cuando esta se asocia a hidrosalpinx.

Uno de los riesgos con las técnicas de reproducción asistida es el embarazo múltiple, que se asocia directamente con el número de embriones transferidos, el cual se realiza en un promedio de 2 a 3 en la clínica INFES, se observó que al transferir solamente uno no se obtuvo embarazo en ninguno de los casos, el embarazo simple es el más frecuente, un 22.3 % de embarazo gemelares y 4 casos de embarazos triples.

Los niveles de FSH y LH por debajo de 10 mUI/ml son favorables para la recolección de óvulos y para la posterior fertilización de los mismos, evento que mejora cuando los niveles son menores de 5 mUI/ml, no se pudo relacionar estos datos con los niveles de estrógenos ya que las muestras fueron tomadas el día 3 lo que explicaría sus niveles bajos.

El presente es un estudio en el cual se incluyen muchas variables que se han relacionado anteriormente con los resultados de la FIV, lo cual generó dificultades al momento de recolección de datos y causó una disminución del número de pacientes incluidas en el estudio.

Es una necesidad continuar investigando en el campo de la medicina reproductiva en nuestro país, la cual es una rama en crecimiento y que día a día genera una mayor demanda de servicios, donde aún desconocemos datos importantes de nuestra población.

Es importante elaborar un protocolo de conductas aplicables al momento del acercamiento a la pareja infértil y sobre todo para aquella pareja que requieren TRA en función a las características de la mujer ecuatoriana.

Se recomienda que toda paciente que entra a un programa de FIV debe ser valorada de manera individual, tomando en cuenta factores importantes para el resultado como son la edad, gestas previas, niveles de FSH y LH; además de aquellos factores socioeconómicos, que nos permitirán ofrecer a las pacientes una expectativa real del resultado de este tratamiento y así contribuir a la hora de tomar decisiones.

CAPITULO VII: BIBLIOGRAFIA

1. Homburg R. Towards less confusing terminology in reproductive medicine: a counter proposal. *Hum.Reprod.* 2005; 20(2):316-319.
2. Leridon H. Patterns of fertility at later ages of reproduction. *J.Biosoc.Sci.Suppl.* 1979; 6 (6):59-74.
3. Tietze C. Reproductive span and rate of reproduction among Hutterite women. *Fertil.Steril.* 1957 Jan-Feb; 8(1):89-97.
4. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertil.Steril.* 1991; 56(2):192-193.
5. Vanrell JA, Calaf J, Balasch J, Viscasillas P. Fertilidad y esterilidad humanas. Primera edición, Ediciones Científicas y Técnicas; 1992.
6. Sallmen M, Weinberg CR, Baird DD, Lindbohm ML, Wilcox AJ. Hashuman fertility declined over time? Why we may never know. *Epidemiology* 2005 Jul; 16(4):494-499.
7. Benchaib M, Braun V, Lornage J, Handj S, Salle B, Lejeune H, et al. Sperm DNA fragmentation decreases the pregnancy rate in an assisted reproductive technique. *Human Reproduction* 2003; 18(5): 1023-1028.
8. Geva E, Amit A, L Lerner-Geva, J B Lessing. Embryo transfer and multiple gestations. How many transfers are too many? *Human Reproduction* 1998; 13(11): 2988-2989.
9. Geva E, Amit A. IVF treatment after successive failed attempts: what next? *Assist Reprod Rev* 1994; 4:150-154.
10. Tan S, Betts J, Mason B, Edwards R.G, Tan L, Campbell S, et al. Cumulative conception and live birth rates after in-vitro fertilization. *The Lancet* 1992; 339(1):1390-1394.
11. Tan S, Doyle P, Maconochie N, Edwards RG, Balen A, Bekir J, et al. Pregnancy and birth rates of live infants after in vitro fertilization in women with and without previous in vitro fertilization pregnancies: A study of eight thousand cycles at one center. *Am J. Obstet Gynecol* 1994; 170(1):34-40.
12. Castilla J, Hernández E, Cabello Y, Navarro J, Hernández J, Gómez J, et al. Assisted reproductive technologies in public and private clinics. *Reproductive BioMedicine Online* 2009; 19(6):872-878.

13. Elizabeth R. El embrión extra: ética de vida, ética de parentesco y criopreservación en las clínicas ecuatorianas de fertilización in-vitro. *Iconos. Revista de Ciencias Sociales*. Num. 2005, pp. 75-82
14. Bonduelle M, Wennerholm U, Loft A, Tarlatzis B, Peters C, Henriot S et al. A multi-centre cohort study of the physical health of 5-yearold children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception. *Hum Reprod* 2005; 20(2):413–419.
15. Sunderam S, Kissin M, Flowers L, Anderson J, Floger S, Jamieson D, et al Assisted reproductive technology surveillance—United States, 2006. *MMWR Surveill Summ* 5(8):1–25.
16. Jansen RP. Benefits and challenges brought by improved results from in vitro fertilization. *Intern Med J*, 2005, 35(2):108–117.
17. Verhaak CM, Smeenk J, Evers A, Kremer J, Kraimaat F, Braat D. Women’s emotional adjustment to IVF: A systematic review of 25 years of research. *Hum Reprod Update*, 2007, 13 (1):27–36.
18. Giorgetti C, Terriou P, Auquier P, Hans E, Spach JL, Salzmann J, et al. Embryo score to predict implantation after in-vitro fertilization: Based on 957 single embryo transfers. *Hum Repro*, 1995, 10 (9):2427–2431.
19. FIVNAT (French in Vitro National) et al. French national IVF registry: analysis of 1986 to 1990 data. *Fertility and Sterility* 1993; 59: 587-95.
20. Gilabert-Estéllés J, Romeu M, Monzó A, Gil-Raga F, Gil-Raga F, Gil F, Romeu A, ¿Son peculiares los ciclos de fecundación in vitro con 100% de tasa de implantación? Estudio comparativo, revista iberoamericana de fertilidad, 2003, 20(1) 33 – 36.
21. Volpes A, Sammartano F, Coffaro F, Mistretta V, Scaglione P, Allegra A, et al. Number of good quality embryos on day 3 is predictive for both pregnancy and implantation rates in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril*, 2004, 82(5):1330–1336.
22. Srouji SS, Mark A, Levine Z et al. Predicting in vitro fertilization live birth using stimulation day 6 estradiol, age, and follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril*, 2005, 84(3):795–797.
23. Leushuis E, Van der Steeg W, Pieternel S, Bossuyt P, Eijkemans M, Van der Veen F, et al. Prediction models in reproductive medicine: A critical appraisal. *Hum Reprod Update*, 2009, 15:537–52.

24. Cook NR. Use and misuse of the receiver operating characteristic curve in risk prediction. *Circulation*, 2002, 115 (7):928–935.
25. Trías A, Lerner J. Aspiración folicular en fertilidad y reproducción asistida. *Caracas. Medica Panamericana*. 2008. 405-06.
26. Tejera A, Muriel L, De Pablo J, Mollá M, Cobo A. Clasificación del complejo corona-cúmulo-ovocito. *Manual práctico de esterilidad y reproducción humana: laboratorio de reproducción asistida*. Madrid. McGraw-Hill/Interamericana. 2008. 131-35.
27. Speroff L, Fritz M. Técnicas de reproducción asistida. *Endocrinología, ginecología clínica y esterilidad*. Barcelona. Wolters Kluwer Health. 2006. 1216-57.
28. Gómez C. Fecundación. *Embriología humana: atlas y texto*. Buenos Aires. El Ateneo, 2003, 57-58.
29. Cook NR. Statistical evaluation of prognostic versus diagnostic models: Beyond the ROC curve. *Clin Chem*, 2008, 54 (1):17–23.
30. Osmanagaoglu K, Tournaye H, Kolibianakis E, Camus M, Van Steirteghem A, Devroey P. Cumulative delivery rates after ICSI in women aged >37 years. *Human Reproduction* 2002; 17(4):940-944.
31. Klonoff-Cohen H, Chu E, Natarajan L, Sieber W. A prospective study of stress among women undergoing in vitro fertilization or gamete intrafallopian transfer. *Fertil Steril*, 2001; 76(4):675-87.
32. De la Fuente L. Como mejorar los resultados de FIV, Instituto Europeo de Fertilidad. Madrid 2010
33. Matorras R, Hernandez J. Estudio y tratamiento de la pareja estéril: Recomendaciones de la Sociedad Española de Fertilidad, Asociación Española de Andrología y de la Sociedad Española de Contracepción, 2007.
34. Levi A, Raynault M, Bergh P, Drews M, Miller B, Scott R Jr. Reproductive outcome in patients with diminished ovarian reserve. *Fertil Steril* 2001; 76: 666-9.
35. Terriou P, Sapin C, Giorgetti C, Hans E, Spach JL, Roulier R. Embryo score is a better predictor of pregnancy than the number of transferred embryos or female age. *Fertil Steril* 2001; 75: 525-31.
36. De Placido G, Wilding M, Strina I, Alviggi E, Alviggi C, Mollo A, et al. High outcome predictability after IVF using a combined score for zygote and embryo morphology and growth rate. *Hum Reprod* 2002; 17: 2402-9.

37. Fedorcsak P, Per Olav D, Storeng R, Ertzeid G, Bjercke S, Oldereid N, et al. Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment; *Human Reproduction*, 2004, 19(11): 2523–2528.
38. Soderstrom V, Foudila T, Hovatta O. A randomized comparative study of highly purified follicle stimulating hormone and human menopausal gonadotrophin for ovarian hyper stimulation in an oocyte donation program. *Hum Reprod* 1996; 11: 1864-70.
39. Frazier L, Grainger D, Schieve L, Toner J. Follicle stimulating hormone and estradiol levels independently predict the success of assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril* 2004; 82: 834-40.
40. Stradell A, Lindhard A. Why does hydrosalpinx reduce fertility? The importance of hydrosalpinx fluid. *Hum Reprod* 2002; 17: 1141-5.
41. Ajonuma L, Ng E, Chan H. New insights into the mechanisms underlying hydrosalpinx fluid formation and its adverse effect on IVF outcome. *Human Reproduction Update* 2002; 8: 255-64.
42. Garcia-Velasco J, Mahutte N, Corona J, Zuniga V, Giles J, Arici A, et al. Removal of endometriomas before in vitro fertilization does not improve fertility outcomes: a matched, case-control study. *Fertil Steril* 2004; 81: 1194-7.
43. Surrey E, Silverberg K, Surrey M, Schoolcraft W. Effect of prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78: 699-704.
44. Aboulghar M, Mansour R, Serour G, Al-Inany H, Aboulghar M. The outcome of in vitro fertilization in advanced endometriosis with previous surgery: a case-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 371-5.
45. Jacobson T, Barlow D, Koninckx P, Olive D, Farquhar C. Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001.
46. Jacobson T, Barlow D, Koninckx P, Olive D, Farquhar C. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002.
47. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002; 77: 1148-55.
48. Verkauf BS. Myomectomy for fertility enhancement and preservation. *Fertil Steril* 1992; 58:1-15.
49. Hart R. A prospective controlled study of the effect of intramural uterine fibroids on the outcome of assisted conception. *Hum Reprod* 2001; 16:2411-7.

50. Stovall D, Parrish S, Van Voorhis B, Hahn S, Sparks A, Syrop C. Uterine leiomyomas reduce the efficacy of assisted reproduction cycles: results of a matched follow-up study. *Hum Reprod* 1998; 13:192-7
51. Pritts E. Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence. *Obstet Gynecol Surv* 2001; 56:483-91.
52. De Boer E, Den Tonkelaar I, Burger C, van Leeuwen F; OMEGA-project group. The number of retrieved oocytes does not decrease during consecutive gonadotrophin-stimulated IVF cycles. *Hum Reprod* 2004; 19: 899-904.
53. Van der Steeg J, Steures P, Eijkemans J. Role of semen analysis in subfertile couples. *Fertility and Sterility*, 2011, 95(3):1013-1019.
54. Shen S, Khabani A, Klein N, Battaglia D. Statistical analysis of factors affecting fertilization rates and clinical outcome associated with intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2003; 79: 355-60.
55. Prajna B, Bokyoung C, Lora K, Sunny H, O'Leary K, Lathi R, Et al . Deep phenotyping to predict live birth outcomes in in vitro fertilization, *PNAS* , 2010, 107(31): 13570–13575
56. Schmidt L, Munster K. Infertility, involuntary infecundity, and the seeking of medical advice in industrialized countries 1970-1992: a review of concepts, measurements and results. *Hum Reprod* 1995; 10:1407-18.
57. Edwards R. Principles and practice of Assisted Human Reproduction. Brody SA eds. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1995.
58. Elish NJ, Saboda K, O'Connor J, Nasca PC, Stanek EJ, Boyle C. A prospective study of early pregnancy loss. *Hum Reprod* 1996; 11:406-12.
59. Thonneau P, Marchand E, Tallec A. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod* 1991; 6:811-6.
60. Lorimer S. Cultural and Human Fertility. UNESCO Publications. New York: Columbia University Press, 1954.
61. Leridon H. La sterilité: methodes de mesure et modeles du demographe. Les colloques de l'INRA. Facteurs de la fertilité humaine.1981; 103:17-30.
62. Rantala ML. Causes and outcome of infertility in previously unexamined couples. *Acta Obstet GynecolScand* 1988; 67:429-32.
63. Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Hum.Reprod.* 2005 May; 20(5):1144-1147.

64. Balasch J. Investigation of the infertile couple: investigation of the infertile couple in the era of assisted reproductive technology: a time for reappraisal. *Hum.Reprod.* 2000; 15(11):2251-2257.
65. Iván Valencia Madera y Pablo Valencia Ll. Historia del desarrollo de la fertilización in vitro. Redlara: red latina de reproducción asistida. [Acceso 20 de diciembre 2013] Disponible en:
http://www.redlara.com/aa_portugues/database_livros_detalhes2.asp?cadastroid=131
66. De Kretzer D, Dennis P, Hudson B, Leeton J , Wood C. Transfer of a human zygote.*Lancet*, 2, 728, 1973.
67. Steptoe C, Edwards G. Pre implantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy, *Lancet*, 1976, 2: 880-
68. Steptoe C, Edwards G. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet*, 1978, 2, 366.
69. Chang M. Fertilization of rabbit ova in vitro. *Nature*, 1959, 184: 466 - 467
70. Hammond, J. Culture of mouse embryo using an egg saline medium. *Nature*,1947, 163: 28 - 30.
71. Whitten, W. Culture of tubal mouse ova. *Nature*, 1956,177: 96- 99.
72. Short R. Human in vitro fertilization and embryo transfer. Study 10.Ethics Advisory Board. HEW Support of Research Involving Human In vitro Fertilization and Embryo Transfer, London, 1979.
73. Walters W, Singer P. Test tube Babies. The moral status of the human embryo. Oxford University Press, Melbourne, 1982.
74. Westmore A. The ultimate test is still to come. *The Herald*, Melbourne, 1982.
75. Wood C, Westmore A. Test tube Conception, Hill of Content, Melbourne, 1983.
76. Wood C, Trounson A, Leeton J, Yu V. Clinical features of eight pregnancies resulting from in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil.Steril.*38, 22, 1982.
77. Gaitero A. Iglesias G. Perfil de las gestantes en la unidad de reproducción, Universidad Autónoma de Madrid. Departamento de Obstetricia y Ginecología, 2008.
78. Kosmas I, Tatsioni A, Fatemi H, Kolibianakis E, Tournaye H, Devroey P. Human chorionic gonadotropin administration vs. luteinizing monitoring for intrauterine insemination timing, after administration of clomiphene citrate: a meta-analysis. *Fertil.Steril.* 2007; 87(3):607-612.
79. Dickey R, Holtkamp D. Development, pharmacology and clinical experience with clomiphene citrate. *Hum.Reprod.Update* 1996; 2(6):483-506.

80. Filicori M, Cognigni GE, Pocognoli P, Tabarelli C, Ferlini F, Perri T, et al. Comparison of controlled ovarian stimulation with human menopausal gonadotropin or recombinant follicle-stimulating hormone. *Fertil.Steril.* 2003; 80(2):390-397.
81. Filicori M, Cognigni GE, Taraborrelli S, Spettoli D, Ciampaglia W, Tabarelli, et al. Luteinizing hormone activity in menotropins optimizes folliculogenesis and treatment in controlled ovarian stimulation. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 2001; 86(1):337-343.
82. Filicori M, Fazleabas A, Huhtaniemi I, Licht P, Rao C, Tesarik J, et al. Novel concepts of human chorionic gonadotropin: reproductive system interactions and potential in the management of infertility. *Fertil.Steril.* 2005; 84(2):275-284.
83. Remohí J, Pellicer A, Simón C, Navarro J. *Reproducción Humana. 2ª edición ed.* Madrid: Mc Graw Hill-Interamericana; 2002.
84. Fleming R. Monitoring during gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols. *Hum Fertil*, 2002; 5: G19-24.
85. Golan A, Herman A, Soffer Y, Bukovsky I, Ron-El R. Ultrasonic control without hormone determination for ovulation induction in in-vitro fertilization/embryo transfer with gonadotrophin-releasing hormone analogue and human menopausal gonadotrophin. *Hum Reprod* 1994; 9: 1631-3.
86. Lass A, UK Timing of hCG Group. Monitoring of in vitro fertilization-embryo transfer cycles by ultrasound versus ultrasound and hormonal levels: a prospective, multicenter, randomized study. *Fertil Steril* 2003; 80(1): 80-5.
87. Murad N. Ultrasound or ultrasound and hormonal determinations for in vitro fertilization monitoring. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 63: 271-6.
88. The European recombinant Human Chorionic Gonadotrophin Study Group. Induction of final follicular maturation and early luteinization in women undergoing ovulation induction for assisted reproduction treatment- recombinant HCG versus urinary HCG. *Hum Reprod* 2000; 15: 1446-51.
89. Chang P, Kenley S, Burns T, Denton G, Currie K, De Vane G, et al. Recombinant human chorionic gonadotropin (rhCG) in assisted reproductive technology: results of a clinical trial comparing two doses of rhCG (Ovidrel) to urinary hCG (Profasi) for induction of final follicular maturation in in vitro fertilization- embryo transfer. *Fertil Steril* 2001; 76: 67-74.
90. Trout S, Vallerand A, Kemmann E. Conscious sedation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1998; 69: 799-808.

91. Shlomo I, Moskovich R, Katz Y, Shalev E. Midazolam/ ketamine sedative combination compared with fentanyl/propofol/isoflurane anesthesia for oocyte retrieval. *Hum Reprod* 1999; 14: 1757-9.
92. Hammadeh M, Wilhelm W, Huppert A, Rosenbaum P, Schmidt W. Effects of general anesthesia vs. sedation on fertilization, cleavage and pregnancy rates in an IVF program. *Arch Gynecol Obstet* 1999; 263: 56-9.
93. Botta G, D'Angelo A, D'Ari G, Merlino G, Chapman M, Grudzinskas G. Epidural anesthesia in an in vitro fertilization and embryo transfer program. *J Assist Reprod Genet* 1995; 12: 187-90.
94. Gonen O, Shulman A, Ghetler Y, Shapiro A, Judeiken R, Beyth Y, et al. The impact of different types of anesthesia on in vitro fertilization-embryo transfer treatment outcome. *J Assist Reprod Genet* 1995; 12: 678-82.
95. Haines C, Emes A, O'Shea R, Weiss T. Choice of needle for ovum pickup *J In Vitro Fertilization for Embryo Transference* . 1989; 6: 111-2.
96. Kingsland C, Taylor C, Aziz N, Bickerton N. Is follicular flushing necessary for oocyte retrieval? A randomized trial. *Hum Reprod* 1991; 6: 382-3.
97. Tan S, Waterstone J, Wren M, Parsons J. A prospective randomized study comparing aspiration only with aspiration and flushing for transvaginal ultrasound-directed oocyte recovery. *Fertil Steril* 1992; 58: 356-60.
98. Meriano J, Weissman A, Greenblatt EM, Ward S, Casper RF. The choice of embryo transfer catheter affects embryo implantation after IVF. *Fertil Steril* 2000; 74: 678-82.
99. Van Weering H, Schats R, McDonnell J, Vink JM, Vermeiden JP, Hompes PG. The impact of the embryo transfer catheter on the pregnancy rate in IVF. *Hum Reprod* 2002; 17: 666-70.
100. McDonald J, Norman R. A randomized controlled trial of a soft double lumen embryo transfer catheter versus a firm single lumen catheter: significant improvements in pregnancy rates. *Hum Reprod* 2002; 17: 1502-6.
101. Boone W, Johnson J, Blackhurst D, Crane M. Cook versus Edwards-Wallace: are there differences in flexible catheters? *J Assist Reprod Genet* 2001; 18: 15:7.
102. Friedler S, Schenker J, Herman A, Lewin A. The role of ultrasonography in the evaluation of endometrial receptivity following assisted reproductive treatments: a critical review. *Hum Reprod Update* 1996; 2: 323-35.

103. De Geyter C, Schmitter M, De Geyter M, Nieschlag E, Holzgreve W, Schneider H. Prospective evaluation of the ultrasound appearance of the endometrium in a cohort of 1,186 infertile women. *Fertil Steril* 2000; 73: 106-13.
104. Weissman A, Gotlieb L, Casper RF. The detrimental effect of increased endometrial thickness on implantation and pregnancy rates and outcome in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril*. 1999; 71(1): 147-149.
105. Yaman C, Ebner T, Sommergruber M, Polz W, Tews G. Role of three-dimensional ultrasonographic measurement of endometrium volume as a predictor of pregnancy outcome in an IVF-ET program: a preliminary study. *Fertil Steril* 2000; 74: 797-801
106. Bassil S. Changes in endometrial thickness, width, length and pattern in predicting pregnancy outcome during ovarian stimulation in in vitro fertilization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 258-63.
107. Coroleu B, Carreras O, Veiga A, Martell A, Martinez F, Belil I, et al. Embryo transfer under ultrasound guidance improves pregnancy rates after in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 2000; 15: 616-20.
108. Tang O, Ng E, So W, Ho PC. Ultrasound-guide embryo transfer: a prospective randomized control trial. *Hum Reprod* 2001; 16: 2310-5.
109. Matorras R, Urquijo E, Mendoza R, Corcostegui B, Exposito A, Rodriguez F. Ultrasound-guided embryo transfer improves pregnancy rates and increases the frequency of easy transfers. *HumReprod* 2002; 17: 1762-6.
110. Garcia-Velasco J, Isaza V, Martinez-Salazar J, Landazabal A, Requena A, Remohi J, et al. Transabdominal ultrasound-guided embryo transfer does not increase pregnancy rates in oocyte recipients. *Fertil Steril* 2002; 78: 534-9.
111. Kan A, Abdalla H, Gafar A, Nappi L, Ogunyemi B, Thomas A, et al . Embryo transfer: ultrasound-guided versus clinical touch. *Hum Reprod* 1999; 14:1259-61.
112. Sallam H, Agameya A, Rahman A, Ezzeldin F, Sallam A. Ultrasound measurement of the uterocervical angle before embryo transfer: a prospective controlled study. *Hum Reprod*. *Hum Reprod* 2002; 17: 1767-72.
113. Blake D, Proctor M, Johnson N, Olive D, Blake D. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted conception. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002.
114. Van der Auwera I, Debrock S, Spiessens C, Afschrift H, Bakelants E, Meuleman C Meeuwis L, et al. A prospective randomized study: day 2 versus day 5 embryo transfer. *Hum Reprod* 2002; 17:1507-12.

115. Rienzi L, Ubaldi F, Iacobelli M, Ferrero S, Minasi MG, Martinez F, et al. Day 3 embryo transfer with combined evaluation at the pronuclear and cleavage stages compares favorably with day 5 blastocyst transfer. *Hum Reprod* 2002; 17: 1852-5.
116. Utsonomiya T, Naitou T, Nagaki M. A prospective trial of blastocyst culture and transfer. *Hum Reprod* 2002; 17: 1846-51.
117. Frattarelli J, Leondires M, McKeeby J, Miller B, Segars J. Blastocyst transfer decreases multiple pregnancy rates in in vitro fertilization cycles: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2003; 79: 228-30.
118. Botta G, Grudzinkas G. Is a prolonged bed rest following embryo transfer useful? *Hum Reprod* 1997; 12: 2489-92.
119. Amarin Z, Obeidat B. Bed rest versus free mobilization following embryo transfer: a prospective randomized study. *Br J Obstet Gynecol*, 2004; 111: 1273-6.
120. Daya S. Efficacy of progesterone support in luteal phase following in vitro fertilization and embryo transfer: metaanalysis of clinical trials. *Hum Reprod* 1988; 3: 731-4.
121. Soliman S, Daya S, Collins J, Hughes EG. The role of luteal phase support in infertility treatment: a metaanalysis of randomized trials. *Fertil Steril* 1994; 61:1068-76.
122. Pritts E, Atwood A. Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. *Hum Reprod* 2002; 17:2287-99.
123. Levine H. Luteal phase support with Crinone 8% in 1827 women undergoing assisted reproductive technology (ART) procedures. *Fertil Steril*, 2000, 74(3): 158-164
124. Farhi J, Weissman A, Steinfeld, Shorer M, Nahum H, Levran D. Estradiol supplementation during the luteal phase may improve the pregnancy rate in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril* 2000; 73: 761-6.
125. Sathanandan M, Macnamee M, Rainsbury P, Wick K, Brinsden P, Edwards R. Replacement of frozen thawed embryos in artificial and natural cycles: a prospective semi-randomized study. *Hum Reprod* 1991; 6: 685-7.
126. Muasher S, Kruithoff C, Simonetti S, Oehninger S, Acosta A, Jones G. Controlled preparation of the endometrium with exogenous steroids for the transfer of frozen-thawed pre-embryos in patients with anovulatory or irregular cycles. *Hum Reprod* 1991; 6: 443-5.
127. Wada I, Matson PL, Troup SA, Huges S, Buck P, Lieberman BA. Outcome of treatment subsequent to the elective cryopreservation of all embryos from women at risk of the ovarian hyper stimulation syndrome. *Hum Reprod* 1992; 7: 962-6.

128. Neyro J, Calaf J, Matorras R, Parrilla J, Pellicer A, Vanrell J. Grupo Endometriosis, Documentos de Consenso de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Meditex. Madrid 1996; 65-113.
129. Suzuki T, Izumi S. Impact of ovarian endometrioma on oocytes and pregnancy outcome in vitro fertilization *Fertil Steril* 2005; 83: 908-13.
130. Brosens I. Endometriosis and the outcome of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2004; 81: 1198-200.
131. Dlugi A, Loy R, Dieterle S, Bayer S, Seibel M. The effect of endometriomas on in vitro fertilization outcome. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 1989; 6: 338-41.
132. Tinkanen H, Kujansuu E. In vitro fertilization in patients with ovarian endometriomas. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 119-22
133. Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum Reprod* 2002; 17:1424-30.
134. Keye W, Chang R, Rebar R, Soules M. *Infertility: Evaluation and treatment*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1995:412-24
135. Elizur S, Levron J, Seidman D, Kees S, Levran D, Dor J. Conventional in vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection for sibling oocytes in couples with mild oligoteratoasthenozoospermia and couples with normal sperm. *Fertil Steril* 2004; 82(1):241-3.
136. Pisarska M, Casson P, Cisneros P, Lamb D, Lipshultz L, Buster J, et al. Fertilization after standard in vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection in subfertile males using sibling oocytes. *Fertil Steril*, 1999; 71: 627-32.
137. Ombelet W, Fourie FL, Vandeput H, Bosmans E, Cox A, Janssen M, Kruger T. Teratozoospermia and in vitro fertilization: a randomized prospective study. *Hum Reprod* 1994; 9: 1479-84.
138. Fishel S, Aslam I, Lisi F, Rinaldi L, Timson J, Jacobson M, Gobetz L, Green S, Campbell A, Lisi R. Should ICSI be the treatment of choice for all cases of in-vitro conception? *Hum Reprod* 2000; 15: 1278-83.
139. Kuczynski W, Dhont M, Grygoruk C, Grochowski D, Wolczynski S, Szamatowicz M. The outcome of intracytoplasmic injection of fresh and cryopreserved ejaculated spermatozoa-a prospective randomized study. *Hum Reprod* 2001; 16: 2109-13.
140. Ruiz A, Remohi J, Minguez Y, Guanes P, Simon C, Pellicer A. The role of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection in couples with unexplained infertility after failed intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1997; 68: 171-3.

141. Munne S, Marquez C, Reing A, Garrisi J, Alikani M. Chromosome abnormalities in embryos obtained after conventional in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 1998; 69:904-8.
142. Vidal F, Blanco J, Egozcue J. Chromosomal abnormalities in sperm. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 183 Suppl 1: S51-4.
143. Templeton A, Morris J, Parslow W. Factors that affect the outcome of in-vitro fertilization. *Lancet*, 1996; 348(9):1402-1406.
144. Rufat P. Evolution of prognostic criteria of in vitro fertilization according to the rank of attempts. *FIVNAT. Contracept Fertil Sex* 1994; 22: 282-6.
145. De Mouzon J, Rossin-Amar B, Bachelot A, Renon C, Devecchi A. FIVNAT. Influence of attempt rank in in vitro fertilization. *Contracept Fertil Sex* 1998; 26: 466-72.
146. Rubio C, Simon C, Vidal F et al. Chromosomal abnormalities and embryo development in recurrent miscarriage couples. *Hum Reprod* 2003; 18: 182-8.
147. Meldrum D, Silverberg K, Bustillo M, Stokes L. Success rate with repeated cycles of in vitro fertilization embryo transfer. *Fertil Steril* 1998; 69 (6): 1005-1009.
148. Meldrum D. Female reproductive aging -ovarian and uterine factors. *Fertil Steril* 1993; 59: 1-5.
149. Jacobs S, Metzger D, Dodson W, Haney A. Effect of age on response to human menopausal gonadotropin stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 1525-9.
150. Kim S. Female aging and super ovulation induction for IVF. *J Obstet Gynaecol*, 1995; 21: 75-82.
151. Janny L, Ménéz Y. Maternal age effect on early human embryonic development and blastocyst formation. *Mol Reprod Dev* 1996; 45: 31-7.
152. Sauer M, Paulson R, Lobo R. Oocyte donation to women of advanced reproductive age: pregnancy results and obstetrical outcomes in patients 45 years and older. *Hum Reprod* 1996; 11: 2540-3.
153. Chang M, Chiang C, Chiu T, Hsein T, Soong Y.: The antral follicle count predicts the outcome of pregnancy in a COH/IUI program. *J Assist Reprod Genet* 1998; 15: 12-7.
154. Toner J, Philput C, Joner G, Muasher S.: Basal follicle- stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. *Fertil Steril* 1991; 55: 784-91.
155. Marcus S, Brinsden P. In-vitro fertilization and embryo transfer in women aged 40 years and over. *Hum Reprod Update* 1996; 2: 459-68.

156. Faddy M, Gosden R, Gougeon A, Richardson S, Nelson J. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod* 1992; 7:1342-6.
157. Rosenwaks Z, Spandorfer S, Davis O, Kligman I, Barnat L, Kowalik A. Age is the major determinant in predicting implantation rates after IVF-ET. Presented at the 10th World Congress on In Vitro Fertilization, Vancouver, 1997.
158. Cano F, Simón C, Remohí J, Pellicer A.: Effect of aging on the female reproductive system: evidence for a role of uterine senescence in the decline in female fecundity. *Fertil Steril* 1995; 64: 584-9.
159. Balmaceda J, Bernardini L, Ciuffardi I, Felix C, Ord T, Sueldo C, et al.: Oocyte donation in humans: a model to study the effect of age on embryo implantation rate. *Hum Reprod* 1994; 9: 2160-3.
160. Padilla S, Garcia J. Effect of maternal age and number of in vitro fertilization procedure on pregnancy outcome. *Fertility and Sterility* 1989; 52: 270-273.
161. Tan S, Betts J, Mason B, Edwards R.G, Tan S, Campbell S, et al. Cumulative conception and live birth rates after in-vitro fertilization. *The Lancet* 1992.
162. Engmann L, Maconochie N, S. Bekir J, Jacobs H, Tan S. Cumulative probability of clinical pregnancy and live birth after a multiple cycle IVF package: a more realistic assessment of overall and age-specific success rates?. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 1999; 106: 165-170.
163. Haan G, Bernardus R, Hollanders H, Leerentveld B, Prak F, Naaktgeboren N. Selective drop-out in successive in-vitro fertilization attempts: the pendulum danger. *Human Reproduction* 1991; 6(7):939-943
164. Croucherl A, Lass A, Margara R and M.Winston R. Predictive value of the results of first in-vitro fertilization cycle on the outcome of subsequent cycles. *Human Reproduction* 1998; 13(2): 403-408.
165. Hendriks D, te Velde E, Looman C, Bancsi L and Broekmans F. Expected poor ovarian response in predicting cumulative pregnancy rates: a powerful tool. *Reproductive Biomedical Online* 2008; 17(5): 727-736.
166. Klinkert E, Broekmans FJ , Looman CW and Te Velde RE. A poor response in the first in vitro fertilization cycle is not necessarily related to a poor prognosis in subsequent cycles. *Fertility and Sterility* 2004; 81(5):1247-1253.

167. Schimberni M, Morgia F, Colabianchi J, Giallonardo A, Piscitelli C, Giannini P, et al. Natural-cycle in vitro fertilization in poor responder patients: a survey of 500 consecutive cycles. *Fertility and Sterility* 2009; 92(4):1297-1301.
168. Hershlag A, Kaplan EH, Loy RA, DeCherney AH and Lavy G. Heterogeneity in patient populations explains differences in in-vitro fertilization programs. *Fertility and Sterility* 1991; 56(5):913-917.
169. Roest J, van Heusden A.M., Zeilmaker G.H. and Verhoeff A. Cumulative pregnancy rates and selective drop-out of patients in in-vitro fertilization treatment. *Human Reproduction* 1998; 13(2): 339-341.
170. Shapiro B, Richter K, Harris D, Daneshmand S. Dramatic declines in implantation and pregnancy rates in patients who undergo repeated cycles of in vitro fertilization with blastocyst transfer after one or more failed attempts. *Fertility and Sterility* 2001; 76(3):538-542.
171. Stolwijk A, Wetzels A, Braat D. Cumulative probability of achieving an ongoing pregnancy after in-vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection according to a woman's age, subfertility diagnosis and primary or secondary subfertility. *Human Reproduction* 2000; 15(1): 200-209.
172. Dor J, Seidman D.S, Ben-Shlomo, Levran D, Ben-Rafael Z and Mashiach S. Cumulative pregnancy rate following in-vitro fertilization: the significance of age and infertility and etiology. *Human Reproduction* 1996; 11(2): 425-428.
173. Guzick D, Wilkes C, Jones H. Cumulative pregnancy rates for in vitro fertilization. *Fertility and Sterility* 1986; 46:663-667.
174. Land J, Courtar D, Evers J. Patient dropout in an assisted reproductive technology program: implications for pregnancy rates. *Fertility and Sterility* 1997; 68(2): 278-281.
175. Matorras R, Matorras F, Mendoza R, Rodriguez M, Remohi J, Rodriguez J, Simon C. The implantation of every embryo facilitates the chances to implant in IVF program: a mathematical model to predict pregnancy and multiple pregnancy rates. *Hum Reprod* 2005; 20: 2923-31.
176. Munné S, Alikani M, Tomkin G, et al.: Embryo morphology, development rates, and maternal age are correlated with chromosome abnormalities. *Fertil Steril* 1995; 64: 382-91
177. Sauer M, Rodi I, Scrooc M, Bustillo M, Buster J. Survey of attitudes regarding the use of siblings for gamete donation. *Fertil Steril* 1988; 49:721-2.

178. Abdalla H, Wren M, Thomas A, Korea L. Age of the uterus does not affect pregnancy rates a study of eggs donation in women of different ages sharing oocytes from the same donor. *Hum Reprod* 1997; 12:827-9.
179. Trounson A, Leeton J, Besanko M, Wood C, Conti A. Pregnancy established in an infertile patient after transfer of a donated embryo. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 286:835-8.
180. Sauer M. 10 th World “Reported Experience of oocyte donation in the USA, by Society for Assisted Reproductive Technology the American Society for Reproductive Medicine”. 10th World Congress of IVF. Vancouver - Canada, 1997.
181. Cohen J, et al. World Collaborative Report 1991. VII World Congress on in vitro fertilization and alternative assisted reproduction. Kyoto, 1993.
182. Nygren K, Andersen A. Assisted reproductive technology in Europe 1999. Results generated from European Registred by ESHRE. *Hum Reprod* 2002; 17: 3260-74.
183. Coulam C. Premature gonadal failure. *Fertil Steril* 1982; 38:645-55.
184. Conway G. Premature ovarian failure. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1997; 9: 202-6.
185. Anasti J. Premature ovarian failure: an update. *Fertil Steril* 1998; 70:1-15.
186. Morrison J, Givens J, Wiser W, Fish S. Mumps oophoritis: a cause of premature menopause. *Fertil Steril* 1975; 26:655-9.
187. Waggoner D, Buist N, Donnell G. Long-term prognosis in galactosaemia: results of a survey of 350 cases. *J Inher Metab Dis* 1990; 13:802-18.
188. Neuwinger J, Licht P, Munzer B, Sir-Petermann T, Siebzehnruhl E, Wildt L. Substitution with testosterone as aromatizable substrate for induction of follicular maturation, estradiol production and ovulation in a patient with 17 alpha-hydroxylase deficiency. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996; 104:400-408.
189. Edmonds M, Lamki L, Killinger D, Volpe R. Autoimmune thyroiditis, adrenalitis and oophoritis. *Am J Med* 1973; 54:782-7.
190. Trence D, Morley J, Handwerger B. Polyglandular autoimmune syndromes. *Am J Med* 1984; 77:107-16.
191. Therman E, Laxova R, Susman B. The critical region on the human Xg. *Human Genet* 1990; 85:455-61.
192. Castillo S, Lopez F, Tobella L, Salazar S, Daher V. The cytogenetics of premature ovarian failure. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1992; 57:341-5.
193. Singh R, Carr D. The anatomy and histology of XO human embryos and fetuses. *Anat Rec* 1966; 155:369- 83.

194. Conway G, Payne N, Webb J, Murray A, Jacobs PA. Fragile X permutation screening in women with premature ovarian failure. *Hum Reprod* 1998; 13: 1184-7.
195. Lindheim S, Chase J, Sauer M. Assessing the influence of payment on motivations of women participating as oocyte donors. *Gynecol Obstet Invest.* 2001; 52:89-92.
196. Paulson R, Hatch I, Lobo R, Sauer M. Cumulative conception and live birth rates after oocyte donation: implications regarding endometrial receptivity. *Hum Reprod* 1997; 12:835-9.
197. Nadal J. La donación de óvulos. XXV congreso Nacional de la SEF. Coruña, 2004.
198. Weiss G. Fertility in the older woman. *Clinical Consultations in Obstetrics and Gynecology* 1996; 8:56-9.
199. Malizia B, Hacker M, Penzias. Cumulative live-birth rates after in vitro Fertilization. *N Engl J Med*, 2009, 360:236–243
200. Dunson D, Colombo B, Baird D. Changes with age in the level and duration of fertility in the menstrual cycle. *Hum.Reprod.* 2002; 17(5):1399-1403.
201. Goverde A, McDonnell J, Vermeiden J, Schats R, Rutten F, Schoemaker J. Intrauterine insemination or in-vitro fertilization in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomized trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2000; 355(9197):13-18.
202. Agarwal S, Buyalos R. Clomiphene citrate with intrauterine insemination: is it effective therapy in women above the age of 35 years? *Fertil.Steril.* 1996; 65(4):759-763.
203. Houmard B, Juang M, Soules M, Fujimoto V. Factors influencing pregnancy rates with a combined clomiphene citrate/gonadotropin protocol for non-assisted reproductive technology fertility treatment. *Fertil.Steril.* 2002; 77(2):384-386.
204. Sahakyan M, Harlow BL, Hornstein M. Influence of age, diagnosis, and cycle number on pregnancy rates with gonadotropin-induced controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. *Fertil.Steril.* 1999; 72(3):500-504.
205. Stone B, Vargyas J, Ringler G, Stein A, Marrs R. Determinants of the outcome of intrauterine insemination: analysis of outcomes of 9963 consecutive cycles. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1999; 180:1522-1534.
206. Campana A, Sakkas D, Stalberg A, Bianchi PG, Comte I, Pache T, et al. Intrauterine insemination: evaluation of the results according to the woman's age, sperm

- quality, total sperm count per insemination and life table analysis. *Hum.Reprod.* 1996; 11(4):732-736.
207. Hull M. Effectiveness of infertility treatments: choice and comparative analysis. *Int.J.Gynaecol.Obstet.* 1994; 47(2):99-108.
208. Broekmans FJ, Klinkert ER. Female age in ART: when to stop? *Gynecol.Obstet.Invest.* 2004; 58(4):225-234.
209. Hull M, Fleming C, Huges A, Mcdermontt A. The age-related decline in female fecundity : a quantitative controlled study of implanting capacity and survival of individual embryos after in vitro fertilization, *Fertility and sterility*, 1996, 65(4): 783-790
210. De la Cuesta R, Gaitero A, Tasende M, Iglesias E. Inseminación Intrauterina Homóloga: Revisión de 430 ciclos y evaluación de los factores pronósticos. *Revista Iberoamericana de Fertilidad* 2004; 21(1):15-23.
211. Nuojuua-Huttunen S, Tomas C, Bloigu R, Tuomivaara L, Martikainen H. Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. *Hum.Reprod.* 1999; 14(3):698-703.
212. Iberico G, Vioque J, Ariza N, Lozano JM, Roca M, Llacer J, et al. Analysis of factors influencing pregnancy rates in homologous intrauterine insemination. *Fertil.Steril.* 2004; 81(5):1308-1313.
213. Benagiano G, Bastianelli C, Farris M. Infertility: a global perspective. *Minerva Ginecol.* 2006; 58(6):445-457.
214. Barros J, Rojas J, Molina A, Villalobos S, Sanchez V, Barroso G, et al. Prognostic factors of pregnancy in intrauterine insemination. *Ginecol.Obstet.Mex.* 2006; 74(12):611-625.
215. Hunault C, Habbema J, Eijkemans M, Collins J, Evers J, Velde E. Two new prediction rules for spontaneous pregnancy leading to live birth among subfertile couples, based on the synthesis of three previous models. *Hum.Reprod.* 2004; 19(9):2019-2026.
216. Ghosh C, Buck G, Priore R, Wacktafski-Wende J, Severino M. Follicular response and pregnancy among infertile women undergoing ovulation induction and intrauterine insemination. *Fertil.Steril.* 2003; 80(2):328-335.
217. Van der Steeg J, Steures P, Eijkemans M, Habbema J, Hompes P, Broekmans F, et al. Predictive value and clinical impact of Basal follicle-stimulating hormone in subfertile, ovulatory women. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 2007; 92(6):2163-2168.

218. Bukman A, Heineman MJ. Ovarian reserve testing and the use of prognostic models in patients with subfertility. *Hum.Reprod. Update* 2001; 7(6):581-590.
219. Exposito M, Coutifaris C, Barnhart K. A moderately elevated day 3 FSH concentration has limited predictive value, especially in younger women. *Hum Reprod* 2002; 17: 118-23.
220. Soldevila P, Carreras O, Tur R, Coroleu B, Barri PN. Sonographic assessment of ovarian reserve. Its correlation with outcome of in vitro fertilization cycles. *Gynecol.Endocrinol.* 2007; 23(4):206-212.
221. Van Voorhis B. Outcomes from assisted reproductive technology. *Obstet.Gynecol.* 2006; 107(1):183-200.
222. Van Rooij I, Broekmans F, Leushuis C, Scheffer G, Eijkemans M, de Jong F, et al. Use of ovarian reserve tests for the prediction of ongoing pregnancy in couples with unexplained or mild male infertility. *Reprod.Biomed.Online* 2006; 12(2):182-190.
223. Van Rooij I, de Jong E, Broekmans FJ, Looman C, Habbema J, Velde E. High follicle-stimulating hormone levels should not necessarily lead to the exclusion of subfertile patients from treatment. *Fertil.Steril.* 2004; 81(6):1478-1485.
224. Scott R, Leonardi MR, Hofmann GE, Illions EH, Neal GS, Navot D. A prospective evaluation of clomiphene citrate challenge test screening of the general infertility population. *Obstet. Gynecol.* 1993; 82(1):539-544.
225. Reljic M, Vlasisavljevic V, Gavric V, Kovacic B, Cizek- Sajko M. Value of the serum estradiol level on the day of human chorionic gonadotropin injection and on the day after in predicting the outcome in natural in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril* 2001; 75: 539-43.
226. Frazier L, Grainger DA, Schieve LA, Toner JP. Follicle stimulating hormone and estradiol levels independently predict the success of assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril* 2004; 82: 834-40.
227. Herrera B, Rolando L, Berrios F. Alteraciones de espermatogramas en varones que acudieron por infertilidad de pareja a la unidad de reproducción humana del hospital Edgardo Rebagliati Martins. 2002.
228. Torres D, Gonzales G. El Factor Masculino en un Servicio de Infertilidad de Lima. *Diagnóstico* 1995; 34 (2)
229. Alvizuri H. Prevalencia de Oligozoospermia y Factores Asociados en Varones que acudieron por infertilidad al Hospital Militar Central 1998. Tesis Especialista Endocrinología 1999.

230. Bulletti C, de Ziegler D, Polli V, Flamigni C. The role of leiomyomas in infertility. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999; 6:441-5.
231. Valbuena D, Martin J, De Pablo J, Remohi J, Pellicer A, Simon C. Increasing levels of estradiol are deleterious to embryonic implantation because they directly affect the embryo. *Fertil Steril* 2001; 76: 962- 8
232. Hu Y, Maxson W, Hoffman D, Ory S, Eager S, Dupre J, et al.: Maximizing pregnancy rates and limiting higher- order multiple conceptions by determining the optimal number of embryos to transfer based on quality. *Fertility and Sterility*. 1998; 69 (4): 650-57.
233. Strandell A, Bergh C, Lundin K.: Selection of patients suitable for one-embryo transfer reduces the rate of multiple births by half without impairment of overall birth rates. *Human Reproduction*. 2000; 15: 2520-2525.
234. Wright V, Chang J, Jeng G, Macaluno M.: Assisted reproductive technology surveillance United States 2003. *MMWR Surveill Summ*. 2006; 55 (4): 1-22.
235. Creus M, Peñarrubia J, Fábregues F, Vidal E, Carmona F, Casmitjana R, et al.: Day 3 serum inhibin B and FSH and age as predictors of assisted reproduction treatment outcome. *Human Reproduction*.2000; 15 (11): 2341-6.
236. Catt J, Wood T, Henman M, Jansen R.: Single embryo transfer in IVF to prevent multiple pregnancies. *Twin Research*. 2003; 6 (6): 536-9.
237. Khalaf Y, Toukhy T, Coomarasamy E, Kamal A, Bolton V, Braude P. Selective single blastocyst transfer reduces the multiple pregnancy rate and increases pregnancy rates: A pre- and post-intervention study. *Bjog Int J Obstet Gy*, 2008.115:385–390.
238. Snick H, Snick T, Evers JL, Collins J. The spontaneous pregnancy prognosis in untreated subfertile couples: the Walcheren primary care study. *Hum.Reprod*. 1997; 12(7):1582-1588.
239. Eimers JM, te Velde ER, Gerritse R, Vogelzang ET, Looman CW, Habbema JD. The prediction of the chance to conceive in subfertile couples. *Fertil.Steril*. 1994; 61(1):44-52.
240. Steures P, van der Steeg JW, Mol BW, Eijkemans MJ, van der Veen F, Habbema JD, et al. Prediction of an ongoing pregnancy after intrauterine insemination. *Fertil.Steril*. 2004; 82(1):45-51.
241. Soliman S, Daya S, Collins J, Jarrell J. A randomized trial of in vitro fertilization versus conventional treatment for infertility. *Fertil Steril* 1993; 59: 1239-44.

242 .Van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JD, Bossuyt PM, Hompes PG, et al. Do clinical prediction models improve concordance of treatment decisions in reproductive medicine? BJOG 2006; 113(7):825-831.

243. Steures P, Van Der Steeg JW, Hompes PG, Habbema JD, Eijkemans MJ, Broekmans FJ, et al. Intrauterine insemination with controlled ovarian hyper stimulation versus expectant management for couples with unexplained subfertility and an intermediate prognosis: a randomized clinical trial. Lancet 2006; 368(9531):216

CAPITULO VIII: ANEXOS

Hoja de recolección de datos

Datos de filiación y antecedentes

Edad	
Instrucción	
Peso	
Gestas previas	
Duración de la esterilidad	
APP (Qx)	
Tipo de esterilidad	
Tratamientos previos	

Exámenes complementarios

Sonohisterosalpingografía	
Espermatograma	
Laparoscopia diagnostica o quirúrgica	
Histeroscopia	
Perfil hormonal inicial	

Resultados de la FIV

bHCG por transferencia	
Número de embriones (eco)	
Rn vivo	

Datos de laboratorio de reproducción

Número de óvulos aspirados	
----------------------------	--

Número de óvulos fecundados	
Número de embriones transferidos	