

Pontificia Universidad Católica del Ecuador

FACULTAD DE MEDICINA

POSGRADO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

TASA DE EMBARAZO POR INSEMINACIÓN ARTIFICIAL INTRAUTERINA Y LOS PRINCIPALES FACTORES RELACIONADOS CON SU ÉXITO O FRACASO DESDE ENERO DE 2006 A ENERO DE 2017 EN EL CENTRO DE REPRODUCCIÓN HUMANA - CLÍNICA INFES

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

AUTORES:

DRA. ANA PAOLA CAPELO RODRÍGUEZ

DR. IVÁN ANDRÉS URGILÉS VINTIMILLA

DIRECTOR DE TESIS:

DR. WILFRIDO LEÓN

GINECÓLOGO OBSTETRA

DOCENTE PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

DIRECTOR METODOLÓGICO:

DR. GONZALO MONTERO

DOCENTE PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

Quito 2018

TASA DE EMBARAZO POR INSEMINACIÓN ARTIFICIAL INTRAUTERINA Y LOS PRINCIPALES FACTORES RELACIONADOS CON SU ÉXITO O FRACASO DESDE ENERO DE 2006 A ENERO DE 2017 EN EL CENTRO DE REPRODUCCIÓN HUMANA – CLÍNICA INFES

AGRADECIMIENTO

Primeramente queremos agradecer a Dios quien nos ha dado la conciencia para iniciar este largo camino de esfuerzo y sacrificio y por la oportunidad de realizar esta investigación; además agradecer a nuestros familiares y maestros por su incansable apoyo, dedicación y consejo para que todo esto sea posible.

Anita y Andrés

DEDICATORIA

Este trabajo va dedicado a nuestras pacientes, quienes son el motivo de nuestra constante preparación, hemos visto de cerca la dolencia y ansiedad que causa la imposibilidad de concebir.

Esperamos que los hallazgos sirvan para mejorar sus expectativas de tratamiento y a nosotros nos permita ser cada vez mejores en cumplir sus sueños.

Anita y Andrés

ÍNDICE GENERAL DE CONTENIDOS

I. INTRODUCCIÓN……..….1

II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA……..…3

2.1 ASPECTOS BÁSICOS DE LA INFERTILIDAD……..…3

2.1.1 Definiciones…….....3

2.1.2 Epidemiología…….....……..4

2.2 FISIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN……..5

2.2.1 Espermatogénesis…….....…….6

2.2.2 Ovogénesis……..……7

2.3 CICLO MENSTRUAL……...…….…..8

2.3.1 Ciclo ovárico……...…….……8

2.3.2 Ciclo endometrial…….10

2.3.3 Ciclo tubárico……...……11

2.4 FECUNDACIÓN E IMPLANTACIÓN……12

2.5 DIAGNÓSTICO DE INFERTILIDAD…….……14

2.5.1 Estudio de la pareja infértil…….……..14

2.5.2 Historia clínica……..……15

2.5.3 Examen físico……...18

2.5.4 Evaluación diagnóstica del hombre infértil……..19

2.5.5 Evaluación diagnóstica de la mujer infértil……..25

2.6 ETIOLOGÍA DE LA INFERTILIDAD……29

2.7 TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA DE BAJA COMPLEJIDAD…….....33

2.7.1 Inseminación artificial……..…..33

2.7.2 Estimulación ovárica controlada……..……..……35

2.7.3 Inducción de la ovulación…….……37
2.7.4 Capacitación seminal……38
2.7.5 Inseminación intrauterina...……..38

2.8 COMPLICACIONES…….…….39
2.8.1 Síndrome de hiperestimulación ovárica…….…….....39
2.8.2 Embarazo múltiple……41

III. MÉTODOS……...……...42
3.1 Problema de investigación…….42
3.2 Objetivo general……42
3.3 Objetivos específicos……..……...42
3.4 Tipo de estudio……..42
3.5 Muestra……..……42
3.5.1 Criterios de inclusión…….……...43
3.5.2 Criterios de exclusión…….……..43
3.5.3 Procedimiento de recolección de muestra…….…….……..43
3.6 Plan de análisis……..43
3.7 Aspectos bioéticos……..……...43
3.8 Definición operacional de variables……..44
3.9 Operacionalización de variables……..……..45

IV. RESULTADOS……..47
4.1 Análisis descriptivo……...47
4.2 Análisis inferencial……57

V. DISCUSIÓN……...59

VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES……..62

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS…….64

VIII. ANEXOS…….75

ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS

TABLAS

TABLA Nº 1. Distribución de la población por estado civil……..……48

TABLA Nº 2. Distribución de la población según el tipo de inseminación…...……52

TABLA Nº 3. Distribución de la población según el recuento de folículos antrales..53

TABLA Nº 4. Igualdad de medias de variables cuantitativas…….54

TABLA Nº 5. Relación entre el tipo de inseminación y el resultado de embarazo…56

TABLA Nº 6. Relación entre la patología masculina y el embarazo……..56

TABLA Nº 7. Relación entre la patología femenina y el embarazo……57

TABLA Nº 8. Relación entre la edad y resultado del embarazo…….….57

TABLA Nº 9. Relación entre grosor endometrial y resultado del embarazo……...58

GRÁFICOS

GRÁFICO Nº 1. Distribución de pacientes según la edad……...……..47

GRÁFICO Nº 2. Distribución de pacientes según el número de embarazos previos…49

GRÁFICO Nº 3. Distribución de pacientes según la presencia de patología femenina…….….50

GRÁFICO Nº 4. Distribución de pacientes según el tipo de patología femenina……..……50

GRÁFICO Nº 5. Distribución de pacientes según la presencia de patología masculina……...……..51

GRÁFICO Nº 6. Distribución de pacientes según el tipo de patología masculina…….51

GRÁFICO Nº 7. Distribución de pacientes según el resultado del embarazo…….....52

GRÁFICO Nº 8. Distribución de pacientes según el número de ciclos realizados…...53

RESUMEN

Introducción: La inseminación artificial intrauterina (IAI) consiste en el depósito instrumental de los espermatozoides dentro de la cavidad uterina evitando los factores que disminuyen la probabilidad de su encuentro con el ovocito. **Objetivos:** Determinar la tasa de éxito de embarazo por inseminación artificial intrauterina y los principales factores relacionados con su éxito o fracaso desde enero de 2006 a enero de 2017 en el Centro de Reproducción Humana - Clínica INFES. **Metodología**: Estudio observacional analítico, de corte transversal. Se analizarán las variables relacionadas con el éxito o fracaso de la IAI. **Muestreo**: Se realizó un muestreo probabilístico simple sin reposición considerando un universo aproximado de 1000 pacientes sometidas a inseminación artificial homóloga o conyugal (IAH) y a inseminación artificial heteróloga o de donante (IAD), con la prevalencia de éxito del procedimiento del 10%, con un error del 2% y con un nivel de confianza del 95%; el tamaño muestral mínimo fue 467, sin embargo, se logró estudiar 487 casos. Las principales variables evaluadas fueron: tipo de IAI, resultados de prueba de embarazo, edad de la mujer, espesor endometrial. Los datos se obtuvieron de las historias clínicas dentro del área de Reproducción Humana Asistida del Servicio de Ginecología y Obstetricia de la Clínica INFES en el periodo Enero de 2006 a Enero de 2017 y fueron elegidas mediante aleatorización en el programa Epi Info. **Resultados:** La tasa global de embarazo por ciclo en las pacientes sometidas a IAI es del 13.1%, la tasa de embarazo por ciclo con IAH es del 8%, mientras que la tasa de embarazo por ciclo obtenida con IAD es de 29.8%. Las mujeres inseminadas con semen de donante tienen 2.8 posibilidades más de tener éxito que las inseminadas con semen de su pareja. Las principales patologías asociadas con el factor femenino fueron el síndrome de ovario poliquístico (60%) y la endometriosis (17%) y las dos principales causas de esterilidad de origen masculino fueron la azoospermia (35%) y la teratozoospermia (17%).

SUMMARY

Introduction: Intrauterine artificial insemination (IAI) consists in the instrumental deposit of the sperm inside the uterine cavity avoiding the factors that decrease the probability of its arrival and encounter with the oocyte. **Objectives:** To determine the success rate of pregnancy by intrauterine artificial insemination and the main factors related to its success or failure from January 2006 to January 2017 in the Human Reproduction Center INFES. **Methodology:** Consist in an analytical observational study. The variables related to the success or failure of the IAI will be analyzed and characterized. **Sampling:** A simple probabilistic sampling was performed without replacement considering a universe of approximately 1000 patients submitted to artificial homologous insemination (AIH) and heterologous artificial insemination (DAI) in a historical series of 10 years, with the prevalence of success of 10 percent, with an error of 2% and a confidence level of 95%, the minimum sample size was initially 467 however it was possible to study 487 cases. The main variables evaluated were: type of IAI, pregnancy test results, age of the woman and endometrial thickness. The data was obtained from the clinical records within the area of Assisted Human Reproduction of the Gynecology and Obstetrics Service of the INFES Clinic from January 2006 to January 2017 and were chosen by randomization in the Epi Info program. **Results:** The overall pregnancy rate per cycle in patients undergoing IAI is 13.1%, the pregnancy rate per cycle with AIH is 8%, while the pregnancy rate per cycle obtained with DAI is 29.8%. Women inseminated with donor semen have 2.8 more chances of success than those inseminated with partner's semen. The main pathologies associated with the female factor were polycystic ovary syndrome (60%) and endometriosis (17%), and the two main causes of male infertility were azoospermia (35%) and teratozoospermia (17%).

CAPÍTULO I

I. INTRODUCCIÓN

Las técnicas de Reproducción Humana Asistida son procedimientos utilizados para obtener un embarazo en pacientes con dificultad para conseguirlo por sí mismos.Durante el último siglo se vienen desarrollando nuevas técnicas cada vez más capaces de lograr este fin; actualmente, las más utilizadas son en orden de complejidad: inseminación artificial intrauterina (IAI), fertilización in vitro (FIV) e inyección intracitoplasmática (ICSI por sus siglas en inglés).

La denominada inseminación artificial intrauterina (IAI) es un procedimiento de reproducción humana asistida de baja complejidad, que radica en la estimulación ovárica controlada, seguida de la inducción de ovulación, para posteriormente depositar en la cavidad uterina semen capacitado, todo esto con el fin de facilitar el encuentro del espermatozoide con el ovocito y así evitar los factores que disminuyen la probabilidad de que esto suceda. (Buxaderas & Coloreu, 2009; Sánchez, et al, 2012). En el Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI, 2017), la tasa de embarazo por ciclo con esta técnica oscila entre un 16% al 25%, sin embargo en nuestro medio aún no existen estadísticas tan específicas.

La IAI ha sido usada en la medicina reproductiva por más de 200 años. En el año de 1785 el cirujano escocés John Hunter identificó a un paciente varón con hipospadias e incapacidad de concebir por lo que recolectó una muestra de su esperma y la inyectó en la vagina de su pareja, éste es el primer caso exitoso documentado sobre el uso de dicha técnica. En el año de 1949 se describe el primer caso de embarazo con semen de donante, lo cual abre una puerta a la mejora de este procedimiento.

Son muchos los factores que influyen sobre el éxito de la técnica, entre los más importantes se encuentran la edad de la mujer, comorbilidades, alteraciones morfológicas y/o funcionales en la pareja e inclusive cambios en la esfera emocional. Hay que tener en cuenta que el procedimiento es utilizado como primera alternativa en el manejo de las parejas infértiles que cuentan con al menos una trompa uterina permeable y no hayan logrado un embarazo tras la aplicación de tratamientos convencionales tendientes a la corrección de hábitos en el estilo de vida, como actividad física, alimentación y consumo de compuestos toxicos (alcohol y tabaco), los cuales están muy relacionados con la causa de infertilidad (Rabadan, Pacheco, 2012). No todas las pacientes pueden entrar a este programa, ya que deben cumplir con algunos aspectos mínimos.

En la mujer, se requiere la verificación de la permeabilidad tubárica, de la ovulación y de las características estructurales del útero; y, en el hombre es necesario el análisis de la calidad espermática, especialmente la morfología espermática estricta de Kruger (mayor a 4%) y el recuento de espermatozoides móviles (mayor a 2 millones) (Martínez, 2018). A pesar de que es una técnica de baja complejidad y con pocos efectos secundarios, la mayor desventaja que tiene la IAI es el elevado riesgo de embarazo múltiple, el cual se encuentra entre el 10% a 40%, siendo este porcentaje muy superior al riesgo con fertilización in vitro (FIV), donde se transfieren selectivamente uno o dos embriones. (Luke, 2017).

Con respecto al origen de la esperma en IAI podemos diferenciar: la inseminación artificial homóloga o conyugal (IAH) y la inseminación artificial heteróloga o de donante (IAD), aplicadas de acuerdo al tipo de infertilidad (Caballero & Núñez, 2009). Dependiendo del sitio donde se deposite el semen, la inseminación artificial puede ser diferenciada en: intravaginal, intracervical, intrauterina u otras; al momento la técnica más utilizada mundialmente es la inseminación artificial intrauterina (IAI) (Sánchez, et al. 2012).

CAPÍTULO II

II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1 ASPECTOS BÁSICOS EN LA INFERTILIDAD

El área de la reproducción humana asistida ha experimentado un crecimiento sin precedentes tanto en el conocimiento científico como en el apoyo tecnológico. El acceso universal al conocimiento que se evidencia actualmente es, en parte, el responsable de la globalización al momento de tocar temas de medicina reproductiva.

A continuación presentamos un resumen del conocimiento actual en materia de reproducción humana.

2.1.1 DEFINICIONES

En el año 2017, varias organizaciones internacionales relacionadas con la reproducción humana publicaron el consenso sobre la terminología que debe ser utilizada al describir parejas con imposibilidad de concebir. La Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE), la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM), el Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras (ACOG), la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), la Red Latinoamericana de Reproducción Asistida (REDLARA), la Sociedad Africana de Fertilidad (AFS) y la Iniciativa de Asia Pacífico para la Reproducción (ASPIRE) concluyeron en utilizar las siguientes definiciones:

- Embarazo clínico: se define como un embarazo diagnosticado ultrasonográficamente con uno o más sacos gestacionales o con signos clínicos definitivos de embarazo y además del embarazo intrauterino, incluye al embarazo ectópico.
- Infertilidad: queda descrita como la imposibilidad de establecer un embarazo clínico después de un año de relaciones sexuales regulares sin protección.
- Infertilidad primaria: pareja que nunca ha logrado tener un embarazo clínico.
- Infertilidad secundaria: pareja que actualmente no puede establecer un embarazo clínico pero que previamente tuvo uno.
- Esterilidad: se refiere a un estado permanente de infertilidad por lo que no será utilizado en este trabajo de investigación.
- Fertilidad: se describe como la capacidad de establecer un embarazo clínico.

- Fecundidad: capacidad de establecer un embarazo clínico y llevarlo hasta tener un recién nacido vivo.

2.1.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFERTILIDAD

A nivel mundial la estadística de infertilidad es muy variable, encontramos cifras con tendencia al aumento que actualmente se encuentran entre el 3,5% al 16,7% en países desarrollados y entre el 6,9% al 9,3% en países en desarrollo, con una prevalencia media del 9% (Boivin, Et al., 2007). Existen múltiples factores a los cuales se les atribuye la disminución en la capacidad reproductiva, algunos de los principales son la tendencia global a posponer el embarazo, enfermedades de transmisión sexual y alteraciones en el estilo de vida como la obesidad. La frecuencia de infertilidad asciende del 10% entre los 25-29 años, al 25% entre los 30-39 años y al 50% sobre los 40 años (Matorras, Et al. 2012; Menken, Et al., 1986).

En Ecuador existen muchos limitantes al momento de buscar datos exactos sobre la incidencia de infertilidad. Según el Instituto Nacional de Estadística y Censo (INEC) y el Ministerio de Salud Pública (MSP), la tasa global de fecundidad (TGF) total es de 3 hijos por mujer, esta presenta una disminución importante, de 3,8 (en 1984) a 3 (en 2012), además se acentúa este descenso en el área rural de 5 a 3,2 hijos por mujer, mientras que en el área urbana presenta un discreto declive de 3,1 a 2,9 hijos por mujer. (ENSANUT, 2012). La edad media de matrimonio en la región sierra es de 29 años en la mujer y, de 31 años en el hombre (INEC, 2017). A estas edades, sólo por el factor edad habría que esperar una reducción en la fecundidad, con una frecuencia de infertilidad situada en el 10% en las mujeres y en el 25% en los hombres.

Según Mackenna (2013), la etiología de la infertilidad puede ser: femenina (30%), masculina (30%), mixta (30%) e inexplicable (10%). Las principales causas de infertilidad femenina son: factor tubárico (40%), factor ovárico (40%), alteraciones anatómicas (10%), alteraciones de la migración de los espermatozoides y alteraciones relacionadas con enfermedades sistémicas (10%). De todas las causas de infertilidad masculina, Huidobro (2013) menciona que las más frecuentes son: idiopática (75%), varicocele (12%) e infección genitourinaria (6%).

La tasa de embarazo es inversamente proporcional a la edad de la mujer, así en mujeres no infértiles tras 12 meses de relaciones sexuales sin método anticonceptivo la tasa de embarazo es de 86% entre los 20 - 24 años, del 78% entre los 25 - 29 años, de 63% entre los 30 - 34 años y de 52% entre los 35 - 40 años (Hendershot & Pratt, 1982). El promedio de la tasa de embarazo mensual tras la exposición coital es del 20%, al final del primer año la tasa acumulada de embarazo es de 92.2 % y al final del segundo año esta tasa es de 97,4% (Matorras, Et al. 2012).

2.2 FISIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN

La capacidad reproductiva en la mujer no es continua durante toda la vida, la naturaleza limita esta etapa, marcando un punto de inicio en la pubertad y un punto final en la menopausia, todo con el objetivo de la continuidad de la especie. Para que se ponga en marcha el eje hipotálamo-hipófisis-gónada es necesaria la decodificación de ciertos procesos a nivel del sistema nervioso central (SNC) y las gónadas, incluyendo la activación del complejo hormona-receptor (Calaf, Et al., 2009).

La hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) activa el dinamismo del eje reproductivo, es liberada por el hipotálamo, en la región preóptica y núcleo arcuato. Está controlada por el SNC, mediante la acción de los neurotransmisores. Su función en la adenohipófisis (hipófisis anterior) es regular la liberación pulsátil de la hormona luteinizante (LH) con pulsaciones rapidas y, de la hormona folículo estimulante (FSH) con pulsaciones lentas (Calaf, Et al., 2009).

Estas gonadotropinas circulan por el torrente sanguíneo hasta llegar a las gónadas, en donde regulan tanto la función ovárica como la testicular (Bustos & Torres, 2013). A nivel ovárico, la LH influencia la reanudación de la primera división meiótica del ovocito primario y, la FSH junto a la LH intervienen en la dominancia folicular. A nivel testicular, la LH estimula la síntesis de testosterona, mientras que la FSH interviene en la espermatogénesis (Pérez, 2011).

2.2.1 ESPERMATOGÉNESIS

La espermatogénesis incluye todos los procesos que terminan con la producción de espermatozoides a partir de espermatogonias. En el hombre, todo el proceso de espermatogénesis dura 64 días, tiempo calculado gracias a la incorporación de timidina tritiada y de 5-bromodeoxiuridina en el ADN celular (Horta, 2013). En la pubertad comienza el proceso de diferenciación de las células germinales primordiales que

ingresan a las gónadas. La FSH activa la mitosis en la pubertad y es necesaria para mantener la producción cuantitativa normal de espermatozoides (Bustos & Torres, 2013). En este momento se da la primera división celular, mitosis, que da como resultado 2 células con el mismo número cromosómico: las espermatogonias de tipo A y de tipo B. Las espermatogonias de tipo A continúan su división por mitosis, así se convierten en células madre. Las nuevas espermatogonias hijas pueden ser idénticas a su progenitora o a su vez, diferir de ella por nuevas replicaciones mitóticas, dando lugar a espermatogonias tipo A grande, A oscura y A pálida, también pueden diferenciarse en espermatogonias de tipo B. A parte de las espermatogonias tipo A como fuente de células madre, las espermatogonias tipo B pueden convertirse en espermatogonias tipo A, catalogándose como la siguiente fuente de células madres. Las espermatogonias tipo B se encuentran en la porción basal de los túbulos seminíferos, en donde se dividen y forman espermatocitos primarios.

Los espermatocitos primarios duplican su ADN e ingresan hacia el compartimento luminal del citoplasma de las células de Sertoli, donde entran en la primera meiosis. Los cromosomas homólogos hacen sinapsis para formar tétradas y obtienen un entrecruzamiento. Sigue la metafase I y anafase I, donde los cromosomas homólogos se desplazan a polos opuestos y van a telofase I, que da como resultado la formación de 2 células hijas, los espermatocitos secundarios, culminando la primera división meiótica.

En la segunda división meiótica se originan 4 células haploides redondeadas, denominadas espermátides. Las espermátides experimentan un sin número de modificaciones estructurales y funcionales para convertirse en espermatozoides (Horta, 2013). Debido a los numerosos cambios morfológicos, los espermatozoides pasan a ser células flageladas que miden aproximadamente 60 µm de largo y tienen un movimiento activo.

Los espermatozoides están formados por:

Cabeza: forma oval, ocupada casi en su totalidad por el núcleo, rodeada en sus 2/3 partes por el acrosoma,

Cola: forma de flagelo, disminuye su tamaño distalmente. Se diferencian 4 partes: cuello, pieza intermedia, pieza principal y la pieza terminal (Horta, 2013).

Cuando la espermatogénesis se completa, los espermatozoides ingresan al lumen de los túbulos seminíferos y migran al epidídimo, en donde permanecen aproximadamente 14 días, completando su maduración gracias a enzimas y proteínas (Bustos & Torres, 2013).

A nivel testicular, la LH estimula la síntesis de testosterona en las células de Leydig y, la FSH se une a receptores en las células de Sertoli y facilita la espermatogénesis, la importancia de todo este proceso y del estudio del espermatozoide se ve reflejado al momento de estudiar su normal morfología y movilidad, ya que estos parámetros son claves al momento de decidir el manejo de la pareja (Bustos & Torres, 2013).

2.2.2 OVOGÉNESIS

Para poder entender la ovogénesis es fundamental recapitular los procesos fisiológicos de los gametos femeninos desde el inicio de la vida embrionaria hasta antes de su expulsión a las trompas de Falopio. La ovogénesis comprende la secuencia de eventos en los que las ovogonias se convierten en ovocitos secundarios (Vega & Vantman, 2013).

En las mujeres, el número de folículos primordiales disminuye con la edad, la concentración ovocitaria es máxima en el quinto mes de vida intrauterina, decreciendo de 8 millones a 1 millón al momento del nacimiento. Esta tendencia continúa hasta la pubertad con un total de 400.000 folículos primordiales, de éstos se pierden aproximadamente 1.000 por mes. En promedio, solamente 400 folículos primordiales serán adecuados para la ovulación durante toda la vida (Castillón, Et al. 2012). Con la pubertad, se produce la maduración de folículo primordial, a folículo primario, luego a folículo secundario y con intervención de las gonadotrofinas, a folículo antral y preovulatorio. (Pérez, 2011)

Las ovogonias rodeadas de una capa de células planas de la granulosa constituyen el denominado folículo primordial y sufren un sinnúmero de divisiones mitóticas hasta convertirse en ovocito primario. En los primeros meses después del nacimiento, el ovocito primario inicia la primera división meiótica, se detiene en la profase, en estadio de diploteno hasta la pubertad. La LH influencia la reanudación de esta división meiótica del ovocito primario con cada ciclo menstrual dando lugar a dos células haploides (23X): la más grande, el ovocito secundario y, la otra, el primer cuerpo polar (Horta, 2013).

Se ha postulado que los ovocitos expresan dopamina-betahidroxilasa, lo que les permite sintetizar adrenalina a partir de la dopamina generada en las células de la granulosa y la noradrenalina puede constituir el estímulo primario para la inducción de receptores de

FSH y su subsecuente respuesta a la FSH. De aquí que en un inicio la maduración folicular no está influenciada por gonadotrofinas, sino por la interacción entre ovocito y células de la granulosa. El aumento de sensibilidad a la FSH y a la LH influye en la actividad de la aromatasa que es decisiva para la dominancia folicular. La FSH es necesaria para el crecimiento folicular al inicio del ciclo, así como niveles mínimos de LH son imprescindibles para conseguir la madurez del ovocito (Fábregues & Balasch, 2009).

De la cohorte folicular, sólo un folículo resultará seleccionado para alcanzar la dominancia, es el folículo en el que la FSH tiene mejor repuesta, siendo este folículo dominante el primero capaz de secretar estrógenos. Por otro lado, los estrógenos producen la retroalimentación negativa sobre la secreción de FSH y así disminuye la secreción de esta hormona y consecuentemente provoca la atresia de los otros folículos, mientras que el folículo dominante continúa creciendo hasta llegar a un diámetro de 20-25 mm antes de la ovulación, para posteriormente persistir como cuerpo luteo. Cabe destacar que la excesiva producción de LH disminuye la maduración folicular y éstos pueden entrar en atresia o luteinizarse de forma precoz.

Con la involución del cuerpo lúteo se da una disminución de la producción de estrógenos, progesterona e inhibina y se elevan los niveles de FSH. Esta elevación de FSH se denomina primera fase de reclutamiento folicular para el siguiente ciclo menstrual (Calaf, Et al., 2009).

2.3 CICLO MENSTRUAL

El ciclo menstrual es un proceso fisiológico que incluye una serie de cambios hormonales cíclicos que tienen diferentes implicaciones tanto a nivel ovárico, endometrial y tubárico, que darán como resultado la liberación de un único ovocito secundario a las fimbrias de las trompas de Falopio. Tiene una duración normal aproximada de 28 días, pero puede variar normalmente entre 24 a 45 días; la valoración del ciclo menstrual radica en encontrar el momento ideal para la inseminación tomando en cuenta la ovulación (Zapardiel, Et al., 2009).

2.3.1 CICLO OVÁRICO

El ciclo ovárico tiene dos fases: la folicular y la lútea.

Fase folicular

Esta etapa empieza con niveles sanguíneos altos de FSH y termina una vez que se ha establecido el pico sanguíneo de la LH. Durante esta etapa y debido a la actividad hormonal cíclica, aproximadamente 14 días después del primer día de la menstruación, se libera el ovocito secundario hacia una de las fimbrias para su posterior viaje hacia el útero. La fase folicular tiene tres subfases que serán descritas a continuación: temprana, intermedia y tardía.

La fase folicular temprana, tiene como característica los bajos niveles circulantes de estradiol (E_2) y progesterona y los crecientes niveles de GnRH, que a su vez estimularán la producción de la FSH. Esta cascada de liberación de diferentes hormonas, especialmente la de la FSH, que incrementa desde la fase lútea tardía del ciclo anterior, parece ser necesaria para el reclutamiento de los folículos para el siguiente ciclo menstrual (Zapardiel, Et al., 2009).

A continuación, la fase folicular intermedia, que inicia 7 días antes del pico de LH, se relaciona con la selección y maduración del folículo dominante. El modesto incremento en la producción de la FSH estimula gradualmente el desarrollo de los folículos reclutados. La producción de estradiol (E_2) aumenta paulatinamente, principalmente por la estimulación de la FSH, hasta alcanzar su máximo nivel 24 horas antes del pico de LH.

En la fase folicular tardía existe una elevada concentración del E_2 y de inhibina A, mientras que los niveles séricos de FSH y LH están en disminución debido a la retroalimentación negativa causada por el E_2. En esta etapa, la FSH induce a los receptores de LH a expresarse en la superficie del ovario y causar un aumento de la secreción de factores de crecimiento como el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), los que ayudarán a la ovulación (González, Et al., 2015).

Ovulación

Durante el ciclo típico de 28 días, la ovulación se produce en el día 14. Luego de la elevación del E_2 hasta su máximo 24 horas antes de la ovulación, un fenómeno neuroendócrino único acontece, el citado "*mid-cycle surge*" traducida como oleada de medio mes. Este fenómeno es el incremento marcado de la LH (diez veces el valor normal), acompañado de un modesto aumento de la FSH. El ovocito dominante, completa su primera división meiótica y el ovario se prepara para liberarlo con la ayuda de algunas citoquinas como el activador de plasminógeno que actúa sobre la superficie del ovario.

El ovocito dominante listo para recibir a la contraparte masculina, se libera a las fimbrias unas 36 horas después del inicio del pico de la LH, donde emprenderá su viaje hacia el tercio externo de la trompa de Falopio (Zapardiel, Et al., 2009).

Fase lútea

En la fase lútea, 8 días después del pico de LH, la secreción de progesterona aumenta y esto ocasiona una disminución progresiva de los niveles circulantes de LH y FSH que se reducirán conforme avanza la etapa lútea tardía.

En ausencia del ovocito secundario fecundado, la reducción gradual de los niveles de LH resulta en una disminución en la producción de la progesterona y E_2 por parte del cuerpo lúteo. Sin embargo, de existir fecundación, el embrión se implanta en el endometrio y empieza a producir gonadotrofina coriónica humana (HCG) que es la encargada de mantener activo al cuerpo lúteo y por lo tanto de la producción de progesterona que es vital para una implantación exitosa.

Transición lúteo-folicular

Finalmente, en respuesta a la baja producción hormonal por parte del cuerpo lúteo, el eje hipotálamo-hipofisario empieza a estimular la producción de FSH a través de una retroalimentación negativa mediada por el E_2 y de esta forma empieza el nuevo ciclo menstrual (Pérez, 2011).

2.3.2 CICLO ENDOMETRIAL

El ciclo del endometrio se puede considerar en tres partes: fase proliferativa, fase secretora y fase menstrual (Zapardiel, Et al., 2009).

El endometrio está formado por dos segmentos, la decidua funcional y la decidua basal. La decidua basal es la región más profunda del endometrio y es la encargada de la regeneración endometrial después de cada menstruación. La decidua funcional está compuesta por una zona profunda (capa esponjosa) y una zona superficial (capa compacta), que acaba por desprenderse al final de la fase secretora, a los 13 días después de la ovulación y éste es el punto de partida morfológico y funcional del ciclo endometrial (Speroff & Fritz, 2006).

Fase proliferativa

Esta fase, también llamada fase estrogénica o preovulatoria, inicia en el día 5 del ciclo menstrual hasta el día 14 de mismo y se encuentra regulada por los estrógenos. La fase proliferativa se caracteriza por un incremento mitótico progresivo de la decidua funcional. Después de iniciar la fase proliferativa, el endometrio es relativamente delgado (1 a 2 mm). En el día 14 del ciclo, al final de esta fase, la proliferación glandular, de células del estroma y de células endoteliales presenta una acción mitótica incrementada, así como los receptores de estrógenos y progesterona alcanzan un pico, precedente a la ovulación. (Zarpadiel, Et al., 2009).

Fase secretoria

En esta etapa, también llamada progestacional o postovulatoria, los cambios endometriales se hacen más evidentes, iniciando el día 15 al 28 del ciclo y está controlada por la progesterona. Cabe mencionar a la ventana de implantación, periodo que se extiende desde el día 20 al día 24 del ciclo, es decir del día 6 al 10 después de la ovulación y corresponde al tiempo de mayor receptibilidad endometrial para el blastocisto (Troncoso, Et al., 2013). La implantación ocurre alrededor del día 21 del ciclo. En el día 28, las arterias espirales provocan un bloqueo mecánico de la circulación sanguínea y se degeneran provocando estasis (Zapardiel, Et al., 2009).

Fase menstrual

La marcada disminución en los niveles circulantes de progesterona y E_2 por parte del cuerpo lúteo decadente son los responsables del descenso del aporte sanguíneo al endometrio, que provoca un espasmo profundo de las arterias espirales que, por último, producen isquemia-necrosis endometrial. De manera simultánea, se produce una autodigestión enzimática, con la subsecuente desintegración de los lisosomas y liberación de enzimas proteolíticas, que promueven en mayor grado la destrucción de estos elementos celulares. (Speroff & Frtiz, 2006).

2.3.3 CICLO TUBÁRICO

Fase folicular - proliferativa

A nivel tubárico predominan las células ciliadas en la capa mucosa y la actividad contráctil de la capa muscular aumenta gradualmente en espera del ovocito para trasladarlo a la cavidad endometrial.

Fase lútea - secretora

Las células ciliadas inician un movimiento ondulatorio con dirección hacia el fondo uterino y aumenta la intensidad y frecuencia de las contracciones de la capa muscular, procesos que se detienen una vez que se ha transportado al ovocito. (Zarpadiel, Et al., 2009).

2.4 FECUNDACIÓN E IMPLANTACIÓN

Tanto los gametos masculinos como los femeninos son células haploides, lo que significa que contienen sólo 23 cromosomas. Cuando se produce la fecundación, se forma una sola célula diploide, con 46 cromosomas. La fecundación es un largo proceso que inicia con la penetración de un espermatozoide en la zona pelúcida y termina 30 horas más tarde con un cigoto de 2 blastómeros.

Una vez ocurrida la eyaculación, en el aparato reproductor femenino, los espermatozoides no tienen la capacidad para la fecundación del óvulo. Por esta razón deben realizar 2 procesos importantes: 1) Capacitación y 2) Reacción acrosómica.

Tanto Croxatto (2013) como Buxaderas & Coroleu (2009) coinciden en que de los 100 millones de espermatozoides depositados en el tracto genital de la mujer, 100 a 200 mil espermatozoides se quedan en las criptas cervicales y sólo 5 mil llegan a cada trompa de Falopio. Sólo se necesita uno de ellos y se considera que los demás ayudan al espermatozoide fecundante a atravesar las barreras que protegen al gameto femenino. Tal como describe Hernández (2009), la capacitación dura 7 horas, se da la eliminación de glicoproteínas y proteínas plasmáticas seminales por la membrana que recubre la región acrosómica. Este paso antecede a la reacción acrosomal. Únicamente los espermatozoides capacitados pueden pasar a través de las células de la corona radiante y experimentar la reacción acrosómica.

Un espermatozoide, que se capacita durante el ascenso por la cavidad uterina, encontrará en el tercio externo de la Trompa de Falopio al ovocito (Croxatto, 2013). Entre los mecanismos de interacción entre el ovulo y el espermatozoide, la glicoproteína, ZP3, constituye el receptor del espermatozoide en la zona pelúcida, que induce a la reacción

acrosómica y provoca la liberación de enzimas contenidas en el acrosoma: hialuronidasa (penetra la corona radiante), tripsina (digestión de la zona pelúcida) y acrosina (atraviesa la zona pelúcida) (Hernandez, Et al., 2009).

Al finalizar la reacción acrosómica inicia la reacción cortical; cuando el primer espermatozoide penetra en el espacio previtelino, se produce la fusión de las membranas plasmáticas del ovocito y del espermatozoide y se liberan enzimas hidrolíticas, que impermeabilizan la zona pelúcida evitando la entrada de nuevos espermatozoides (Speroff & Fritz, 2006).

La actividad metabólica de la reacción cortical reactiva la meiosis, la cual finaliza con la formación del pronúcleo femenino. Así finaliza la segunda división meiótica. La cabeza del espermatozoide se separa de la pieza intermedia y la cola, y la cromatina es descondensada formando el pronúcleo masculino. Ambos pronúcleos emigran hacia el centro del citoplasma y finalmente se fusionan. Así, a las 30 horas, se marca el final de la fecundación (amfimixis). Luego se crea un cigoto con genoma propio que se irá dividiendo por mitosis.

El cigoto experimenta una serie de divisiones mitóticas que producen un incremento del número de células, denominadas blastómeras. El cigoto no sale de la porción ampular hasta 48 horas después de la fecundación, es decir, hasta que se encuentra en estadio de 4 blastómeras. El paso por la porción ístmica es más rápido, en menos de 24 horas llega al útero; entonces se encuentra en estado de mórula con un número habitual inferior a los 32 blastómeros (Troncoso, Et al., 2013).

La mórula entra en la cavidad uterina y comienza a ingresar líquido por la zona pelúcida hacia los espacios intercelulares de la masa celular interna. El hatching o rotura de la zona pelúcida es indispensable para la implantación. Poco a poco los espacios intercelulares confluyen y por último se forma una cavidad única: el blastocele. En esta etapa el embrión recibe el nombre de blastocisto. Las células de la masa celular interna (embrioblasto) originan al embrión y, las de la masa celular externa (trofoblasto) originan a la placenta (Speroff &Fritz, 2006).

La implantación embrionaria se define como el proceso mediante el cual el embrión se ancla en el endometrio. Se ha documentado que la implantación ocurre en el embrión humano aproximadamente al sexto día post-ovulación (Troncoso, Et al., 2013).

Durante el periodo de aposición, el blastocisto, que para esta etapa mide aproximadamente 300 µm, se sitúa habitualmente en el fondo uterino y tercio superior de la cara posterior uterina. En la fase de adhesión entran en contacto directo el epitelio luminal endometrial y el trofoectodermo del blastocisto. Con eso, el embrión queda inicialmente "adherido" al útero. Quizá el primer cambio materno en el proceso de implantación es el aumento de permeabilidad de los capilares cerca del blastocisto, que obedece a la expresión de factor de crecimiento epidérmico fijador de heparina (HB-EGF) en el epitelio superficial. Un factor adicional, determinante para el periodo de receptividad uterina al blastocisto, es la disminución de la carga negativa en el epitelio luminal del endometrio que se ejerce por la progesterona. Esto hace concluir que los episodios de adhesión del blastocisto al endometrio aumentan por la disminución de cargas repulsivas. La invasión es la penetración del endometrio materno por el trofoblasto embrionario. Durante la invasión, el trofoblasto penetra y después de desplazar el epitelio endometrial y destruir la membrana basal, migra por el interior del estroma para finalmente invadir los vasos sanguíneos y establecer la placentación (Speroff, Fritz, 2006).

2.5 DIAGNÓSTICO DE INFERTILIDAD

2.5.1 ESTUDIO DE LA PAREJA INFÉRTIL

En el año 2000, ESHRE Capri Workshop, determinó "evitar las pruebas innecesarias que demoren el diagnóstico y encarecen el proceso" (Ballesteros, Et al., 2012).

Considerando que entre el 92% al 97% de las parejas en edad fértil van a gestar en su primer y segundo año de relaciones sexuales sin protección, respectivamente, el momento en el cual se debe iniciar el estudio de la pareja varía en función de la edad de la mujer. Con este indicador, podemos ajustar el tiempo a la edad de la misma. En una mujer menor de 35 años, se debe iniciar al año, mientras que en una mujer mayor de 35 años, debería iniciar su estudio a los 6 meses. (Ramón, 2015).

El pronóstico reproductivo en función de la duración de la infertilidad empeora cuando el tiempo de infertilidad es mayor a 3 años. Si el periodo de infertilidad es superior a 5 años, la eficacia de la inseminación artificial intrauterina es muy limitada y la recomendación terapéutica es la fertilización in vitro. (Ramón, 2015).

Además, la infertilidad se relaciona con la disminución de la frecuencia en las relaciones sexuales. Fisher formuló la denominada "ley de Fisher", en donde considera a la

sexualidad como una necesidad fisiológica que se comporta como el resto de necesidades, así, a mayor número de relaciones sexuales más apetito sexual y viceversa. En promedio, la frecuencia de relaciones sexuales debe ser cada 3 - 4 días, con un promedio de 2 - 3 veces por semana (Maquena & Brassesco, 2015). Cuando hay una mayor frecuencia de relaciones sexuales, disminuye el volumen eyaculado y la concentración de espermatozoides, sin embargo, aumenta la motilidad activa. Los estudios clínicos recientes han relacionado la disminución de la fragmentación de ADN en espermatozoides eyaculados con mayor frecuencia.

Cuando una pareja con dificultad para concebir consulta con el médico, habitualmente existe un estudio básico de infertilidad con el objetivo de descubrir la causa de la infertilidad, establecer el pronóstico y recomendar las opciones terapéuticas para la obtención de un recién nacido vivo sano.

Existen cuatro pilares básicos que deben ser valorados en la pareja antes de iniciar algún procedimiento:

- confirmar la existencia de ovulación,
- valorar reserva ovárica,
- valorar la cavidad endometrial,
- confirmar permeabilidad tubárica y
- confirmar la presencia de una proporción suficiente de espermatozoides morfológica y funcionalmente normales (Ballesteros, Et al. 2012).

2.5.2 HISTORIA CLÍNICA

La investigación básica debe ser integral y organizada. Se debe iniciar con el interrogatorio de la pareja de manera sistemática, hay que incluir información de tratamientos y evaluaciones de fertilidad previas. En la primera consulta de la pareja debemos valorar tanto a la mujer como al hombre, aunque se recomienda un interrogatorio complementario por separado en donde se pueden detectar antecedentes que se pueden omitir en la valoración simultánea, como: frecuencia y días de relaciones sexuales, intervenciones quirúrgicas como legrados uterinos provocados, etcétera. (Ballesteros, Et al., 2012).

ANAMNESIS

Se debe averiguar respecto a ciertos hábitos y antecedentes que potencialmente pueden reducir el éxito de la concepción, así:

Hábitos

- Tabaco: el metabolito principal de la nicotina, la cotidina, ejerce un efecto deletéreo en diferentes áreas. En la mujer, a nivel folicular, ejerce un bloqueo meiótico con la subsecuente no disyunción cromosómica, a nivel tubárico disminuye los movimientos ciliares y las contracciones de la musculatura infundibular y a nivel uterino disminuye la receptibilidad endometrial. Y en el varón incrementa la fragmentación de ADN,
- Alcohol: éste se ha asociado a alteraciones de la maduración folicular y en la ovulación,
- Café: en altas dosis, 5 tazas o 400 mg/día, se ha relacionado con un riesgo relativo de infertilidad de 4,7.
- Estrés: en la mujer ocasiona ciclos anovulatorios, mientras que en el hombre provoca impotencia sexual (Gaskins, Et al., 2015),
- Explosión a calor: como baños de tina con agua caliente o baños de vapor o sauna, provoca una alteración del sistema termorregulador que afecta la producción espermática (Quartim, Et al., 2012).

Antecedentes gineco - obstétricos

- Tiempo transcurrido sin lograr concepción a pesar de tener relaciones sexuales sin protección anticonceptiva en los días reproductivos.
- Fórmula obstétrica: número de embarazos previos, abortos, embarazos ectópicos, partos y cesáreas, edad materna en cada gestación, logro espontáneo y con intervención de especialidad, complicaciones y resultados.
- Ritmo menstrual, fecha de última menstruación, dismenorrea.
- En caso de anticoncepción previa, evaluar: tipo de anticonceptivo, duración de uso, fecha de finalización.
- Tamizaje para detección oportuna de cáncer cervical (ASRM, 2015).

Antecedentes sexual y psicosomático

- Frecuencia de relaciones sexuales.

- Problemas en la sexualidad: dispareunia, uso de lubricantes, lavados vaginales posteriores al coito, disminución de la libido y/o impotencia, eyaculación prematura, disfunción eréctil.
- Evaluación del estado emocional (ASRM, 2015).

Antecedentes clínico-quirúrgicos

- Intervenciones quirúrgicas como: apendicetomías, hernioplastias, extirpación de quistes ováricos y/o testiculares.
- Enfermedades infecciosas: venéreas, tuberculosis, cervicitis, salpingitis, abscesos tubo-ováricos y/o parotiditis, orquitis, varicocele, traumatismo testicular, criptorquidia. Los microorganismos más frecuentemente relacionados con infertilidad son: Ureaplasma Urealyticum y Chlamydia Trachomatis. La parotiditis y la orquitis, si ocurre durante o después de la pubertad, está asociada a daño severo irreversible del epitelio germinal en un 10%. Estudios reportan que el 30% de hombres con criptorquidia unilateral y el 50% con criptorquidia bilateral presentan una disminución en la concentración espermática. El antecedente de trauma o torsión testicular unilateral puede estar asociado a atrofia testicular y alrededor del 30 - 40% de pacientes con historia de torsión testicular presentan baja calidad espermática.
- Enfermedades endócrinas: diabetes (relacionada con eyaculación retrograda), alteraciones tiroideas; o signos como: cambios en el peso corporal, hirsutismo, alopecia, acné, galactorrea, acantosis nigricans.
- Enfermedades nutricionales: obesidad (relacionada con ciclos anovulatorios), desnutrición, anorexia nerviosa.
- Patologías sistémicas: hipertensión arterial, insuficiencia renal o hepática.
- Neoplasias: quimioterapia, radioterapia.
- Uso de medicamentos como: antihipertensivos, estimulantes, tranquilizantes, antihistamínicos, hormonales, descongestionantes, analgésicos, diuréticos (ASRM, 2015).

Antecedentes familiares

- Problemas de fertilidad en familiares de primer grado, (Pérez, 2011).

2.5.3 EXAMEN FÍSICO

Debe estar dirigido a reconocer signos de alteraciones que puedan ser causa de infertilidad.

- Antropometría: medir peso, talla y calcular el índice de masa corporal.
- Signos vitales: tensión arterial, frecuencia cardíaca y temperatura, si se requiere.
- Evaluar los ojos en busca de exoftalmos.
- El hallazgo de epicanto y orejas de implantación baja sugieren alteraciones cromosómicas.
- La palpación cuidadosa de la tiroides permitirá encontrar agrandamiento de la glándula o nódulos en su espesor.
- En la palpación mamaria se buscan masas y secreciones.
- En el abdomen se investigan masas pélvicas durante la examinación,
- La evaluación ginecológica debe ser minuciosa, desde la implantación del cabello, tamaño de clítoris, presencia de condilomas o signos de infecciones de transmisión sexual, infecciones vaginales/uretrales, cultivo cervical, hasta un examen bimanual que permita establecer alteraciones cervicales y uterinas (Pérez, 2011).
- La valoración urológica debe incluir palpación del epidídimo, si presenta alguna irregularidad, puede indicar infección u obstrucción o presencia de quistes. Se debe además palpar los vasos contiguos del plexo pampiniforme para confirmar o descartar la presencia de varicocele. A pesar de que el 15-20% de la población masculina fértil tiene varicocele, la incidencia es del 50% en la población de subfértiles. Se debe examinar el pene en busca de posibles anormalidades: hipospadia, curvatura, angulación, fimosis, que pueden interferir con el depósito apropiado del semen dentro de la cavidad vaginal (Balmori, 2012).

El estudio serológico se debe anteponer a los demás exámenes complementarios, solicitando hepatitis B (VHB), hepatitis C (VHC), VIH y VDRL, ya que puede existir transmisión vertical, contaminación tanto de los biotecnólogos, como a otras parejas e incluso a los gametos (Levy, Et al, 2000).

Otra recomendación es la valoración de las inmunoglobulinas contra rubeola, dado que es una infección que si se presenta en el embarazo puede dar lugar a anomalías congénitas. Por ello, se aconseja en toda mujer que va a ser sometida a técnicas de reproducción humana asistida, comprobar su estado y si estuviese negativa, vacunar, esperando 3 meses para intentar gestación (Matorras, Hernández, 2007).

Previamente a iniciar un estudio y tratamiento de fertilidad, se sugiere la suplementación con ácido fólico, 0.4 mg/día desde unos 3 meses previos a comenzar la búsqueda de embarazo o con 4.0 mg/día si existiese el antecedente de un hijo con defecto del tubo neural. [RR 0.28, IC 95%, 0.13-0.58] (Lumley, Et al, 2011).

2.5.4 EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA DEL HOMBRE INFÉRTIL

En el hombre, la fertilidad máxima se encuentra en edades similares que en la mujer, pero su disminución inicia a los 35 años (Hurley, et al, 2017). Por lo tanto, se encuentra que la edad del varón tiene menor influencia en la infertilidad (Matorras, Et al., 2012).

ESPERMOGRAMA

El objetivo del análisis del semen es la valoración de los parámetros descriptivos clásicos que aportan información acerca del potencial de fertilidad. Es concluyente conocer la morfología y el recuento de espermatozoides móviles (REM), primero para conocer si existe infertilidad de origen masculino y, segundo para valorar la técnica de reproducción humana asistida de elección (Martínez & Gil, 2012).

Desde 1980 la Organización Mundial de la Salud (OMS) publica un manual estándar que sirve para la evaluación del semen; a lo largo del tiempo no han ocurrido cambios en la metodología del análisis seminal tradicional, en lo que ha habido modificaciones es en los puntos de corte de normalidad; actualmente se aceptan los valores de la última revisón de la OMS de 2010 (Martínez, 2018). A continuación se describen algunos aspectos fundamentales para realizar un espermograma, como son la técnica de recolección de la muestra, el examen macroscópico y microscópico.

Si los valores del espermograma se encuentran dentro de parámetros normales, no es necesario repetir el estudio, pero si se encuentran valores anormales o bordeline, es conveniente repetir el análisis. Para diagnosticar una alteración espermática es necesario documentar al menos 2 espermogramas separados por 15 días o más, mejor si el período entre el primero y segundo análisis es de 3 meses, lo que significaría un ciclo de espermogenesis (Martínez, 2018).

Las características macroscópicas que deben ser analizadas en una muestra seminal en fresco son: aspecto, licuefacción, viscosidad, pH y volumen. En el examen microscópico se valora: recuento espermático, movilidad y morfología (*Practice Committee* ASRM, 2015).

RECOLECCIÓN DE LA MUESTRA

La muestra debe obtenerse por masturbación, directamente en un envase de 60-100 ml de polipropileno estéril, mejor si es obtenida en el laboratorio o si se realiza en casa debe ser transportada en menos de 60 minutos tras la eyaculación, procurando que mantenga la temperatura corporal (Jansen, et al, 2017). Se recomienda la prescripción de inhibidores de la fosfodiesterasa 5 una hora antes de la recolección de la muestra si existe dificultad para conseguir una erección por masturbación. La OMS recomienda mantener la muestra entre 20 y 40°C hasta que sea analizada, con el fin de evitar reducción de la movilidad. Además, aconseja abstinencia sexual de 3-5 días, ésta no debe sobrepasar los 5 días, ya que la movilidad y la viabilidad de los espermatozoides podría afectarse, así como no debe ser menor de 3 días porque la concentración espermática podría no haber alcanzado el valor considerado normal (Martínez, 2018).

La muestra no debe ser obtenida mediante el coitus interruptus, ya que puede perderse la primera fracción del eyaculado que contiene la mayor concentración espermática, además puede ocurrir contaminación bacteriana y el pH ácido de la vagina afecta a la motilidad espermática (Martínez & Gil, 2012).

En ciertos pacientes, como los que padecen de diabetes puede existir eyaculación retrógrada, en ésta el semen pasa a la vejiga en el momento de la eyaculación, lo que produce aspermia y obliga a examinar la orina después de la eyaculación con el fin de buscar espermatozoides (Balmori, 2012).

EXAMEN MACROSCÓPICO

Aspecto

Se valora el color, opacidad o transparencia, presencia de cuerpos mucosos o gelatinosos. El semen normalmente es líquido homogéneo opalescente de color blanquecino-amarillento (Badajoz, Et al., 2009).

Licuefacción y viscosidad

La licuefacción del semen consiste en un cambio natural en la consistencia del semen al pasar de una especie de coágulo proveniente de secreciones de vesículas seminales a un

estado líquido debido a secreciones enzimáticas de la próstata. Ocurre de 15 a 60 minutos después de tomada la muestra. Si el semen no presenta coágulo, puede ser por la ausencia de los conductos eyaculadores o de las vesículas seminales; la licuefacción inadecuada, señala la deficiencia de enzimas prostáticas (Badajoz, Et al., 2009).

La viscosidad se refiere a la fluidez de toda la muestra. Si la viscosidad es alta, indica la posibilidad de infección o presencia de un proceso alérgico con una distribución de espermatozoides no homogénea. Adicionalmente, el aumento de la viscosidad puede indicar disfunción de las vesículas seminales, afectando la movilidad y calidad de los espermatozoides (Badajoz, Et al., 2009).

Volumen

Debe medirse con un tubo graduado. El valor normal es mayor a 1,5 ml. Según la OMS, la hipospermia, puede indicar agenesia u obstrucción de las vías seminales si se acompaña de falta de espermatozoides en la muestra de semen. En tanto que la hiperespermia puede relacionarse con una alta concentración espermática debida a procesos inflamatorios (OMS, 2010).

pH

Se coloca sobre la tira de papel una gota de semen. Al cabo de 30 segundos, el color debe ser uniforme y se compara con la tira de calibración para leer el pH. El pH debe ser > 7.2 (*World Health Organization*, 2010). Si es < 7 en una muestra con azoospermia, debe sospecharse en una disgenesia de vasos deferentes o en una obstrucción de los conductos eyaculadores. Un pH ácido sugiere una alteración de vesículas seminales, mientras que un pH alcalino se debe a un trastorno en la secreción prostática (Badajoz, Et al., 2009).

EXAMEN MICROSCÓPICO

Aglutinación

Cuando los espermatozoides móviles están unidos entre sí, bien por la cabeza o por la cola, o cabeza-cola, este caso toma el nombre de aglutinación o agregación. La aglutinación puede reflejar infertilidad de origen inmunitario, sin embargo, no indica necesariamente su existencia.

Otros componentes celulares y detritos: además de espermatozoides, el semen contiene células epiteliales, células espermatogénicas y leucocitos. Los leucocitos más frecuentes

son los neutrófilos, su número no debe superar el de 1 por campo de 40 aumentos, lo que equivale aproximadamente a 1 x 10^6/ml. (*Practice Committee* ASRM, 2015).

La leucospermia puede estar asociada con una posible infección, por lo que se debe realizar un cultivo seminal para descartar una prostatitis y un antibiograma de los gérmenes. Además, un cultivo de orina para descartar una uretritis anterior. La presencia de eritrocitos en un número elevado puede indicar la existencia de un trastorno renal (Pérez, 2011).

Vitalidad espermática

Se refiere a los espermatozoides que están vivos, que no siempre coinciden con los que presentan movilidad. Es muy importante no confundir la astenozoospermia total, que significa 100% de espermatozoides inmóviles, con la necrozoospermia total, que se refiere al 100% de espermatozoides muertos (Badajoz, Et al., 2009). La vitalidad se puede hacer de modo sistemático, pero su indicación es estricta cuando la movilidad se encuentra por debajo del 5-10% (Martínez, 2018).

Recuento espermático

La concentración de espermatozoides (número de espermatozoides por mililitro) y el número total de espermatozoides por eyaculado (concentración de espermatozoides por volumen seminal) son términos diferentes que no se deben interpretar incorrectamente.

El recuento espermático es un parámetro sujeto a mucha variabilidad, aún en el mismo individuo y puede afectarse por diversos factores como: días de abstinencia sexual, infecciones virales, estados febriles, uso de saunas y otros.

El método más exacto es el uso de diluciones volumétricas y hemocitometría. La cámara más utilizada es la cámara de Makler, que consta de una cuadrícula de 1 mm^2 dividida en 100 cuadros, con una profundidad de 10 micrómetros. Los espermatozoides contados en 10 de estos cuadros corresponden a una concentración de millones por mililitro.

El valor de referencia del número total de espermatozoides por eyaculado es de 39 x 10^6 espermatozoides por eyaculado, mientras que el umbral de la concentración de espermatozoides es de 15 x 10^6 espermatoizoides por mililitro (*Practice Committee* ASRM, 2015).

Cuando no se encuentran espermatozoides en el eyaculado se recomienda cetrifugar la muestra durante 15 minutos. Si en el centrifugado se encuentran menos de 100.000 espermatozoides/mL se denominará criptozoospermia. En caso de azoospermia, no se observan espermatozoides (Martínez, 2018).

Cuando el valor de referencia es menor de 15 x 10^6 espermatozoides por mililitro se denomina oligozoospermia.

Movilidad

Se toma en cuenta a los espermatozoides libres y nunca a los que estén agregados entre sí o a otras células. Deben contarse no menos de 100 espermatozoides: primero se registran los espermatozoides móviles progresivos y después los móviles no progresivos y los inmóviles. Los espermatozoides se clasificaban en 4 categorías, en función de su movilidad, desde los tipo a (más rápidos), hasta los tipo d (inmóviles). El resultado de la movilidad se presenta como porcentajes de espermatozoides a, b, c y d. La dificultad de esta clasificación era que la distinción entre progresivos rápidos y lentos era operador dependiente dando reportes poco exactos, por lo que se han propuesto nuevas guías.

En el 2010, en el último manual de la OMS, el porcentaje de espermatozoides móviles se indica independientemente de la velocidad, clasificándose en tres grados:

- Espermatozoides con movilidad progresiva: espermatozoides que se mueven activamente, tanto en línea como en círculo, independientemente de su velocidad.
- Espermatozoides con movilidad no progresiva: cualquier patrón de movilidad, pero en ausencia de progresión.
- Espermatozoides inmóviles: no hacen ningún movimiento.

Se considera movilidad progresiva normal cuando es mayor o igual a 32% (Martínez, 2018). Cuando es menor que 32%, se denomina astenozoospermia. En el grupo de espermatozoides inmóviles se puede determinar el porcentaje de espermatozoides vivos mediante la prueba de hinchamiento espermática hiposmolar (semipermeabilidad de las membranas celulares intactas) o la prueba de eosina-nigrosina (alteraciones en su membrana plasmática de las células muertas) (Badajoz, Et al., 2009).

Morfología espermática (criterios estrictos de Kruger)

La morfología espermática, según la OMS/2010, es uno de los parámetros más utilizados por los laboratorios de andrología. Sin embargo, Kruger (1988) estableció ciertos criterios

estrictos para catalogar a un espermatozoide como normal, en donde la cabeza deber ser ovalada, con una longitud de 5 a 6 um y un ancho de 2.5 a 3.5 um, la región acrosómica tiene que ocupar entre el 40% al 70% del área total de la cabeza y la pieza intermedia y la cola no deben presentar defectos. El porcentaje de espermatozoides morfológicamente normales debe ser mayor de 4%, con criterios estrictos de Kruger. Cuando el porcentaje de espermatozoides morfológicamente normales es menor de 4 se denomina teratozoospermia.

Según el estudio presentado por Kruger, la población de espematozoides con menos del 4% de formas normales presenta una tasa de fertilización de 7.6% de los ovocitos, en tanto que los espermatozoides con morfología entre 4% al 14% tienen una tasa de fertilización del 63.9% de los ovocitos.

Recuento de espermatozoides móviles (REM)

El REM diagnóstico o capacitación diagnóstica radica en someter al semen a un proceso de capacitación para evidenciar el número de espermatozoides móviles y poder optar por una técnica de reproducción asistida.

Según Martínez (2018), el número de espermatozoides móviles postcapacitación es el criterio más utilizado por varios centros y el nivel umbral de 2×10^6 espermatozoides es el punto de corte para indicar un tratamiento de baja o de alta complejidad. Si el porcentaje de espermatozoides móviles progresivos es mayor a 50% no será necesario realizar un REM diagnóstico y la recomendación es la IAI. En caso de que el porcentaje de espermatozoides móviles progresivos sea menor a 10%, la indicación FIV/ICSI. Cuando los valores se encuentren entre 10 y 50% se recomienda realizar REM diagnóstico. Pérez (2011) plantea que con un REM menor de 1 millón la indicación es ICSI.

2.5.5 EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA DE LA MUJER INFÉRTIL

La infertilidad femenina se puede deber a múltiples causas: cervical, uterina, tubárica, ovárica, entre otras. En la búsqueda de estos factores etiológicos, se realizarán pruebas diagnósticas simples y/o complejas de acuerdo a las necesidades de cada paciente.

En la mujer, la fertilidad máxima oscila entre los 24 a 26 años; actualmente se acepta que el número de ovocitos con el que una mujer nace, es finito y no tiene capacidad de regeneración, el cual decrece gradualmente a los 30, declina de forma acentuada a los 35 y disminuye notablemente a partir de los 37 años, reduciendo la probabilidad de un

embarazo natural o con técnicas de reproducción humana asistida, la tasa embarazo desciende de 26,3% a 6,2% (Schwartz, Mayaux, 1982). La edad de la mujer es uno de los factores pronósticos más relevantes, por esto es vital conocer que de la dotación folicular total se seleccionan los mejores ovocitos primero, permaneciendo los de menor calidad para edades avanzadas; sumado a esto, hay que considerar que el ovocito liberado en cada ovulación tiene la misma edad de la mujer por lo que su ADN es más frágil con el transcurso del tiempo. La disyunción cromatídica durante la meiosis del ovocito disminuye su eficacia cuando aumenta la edad, acrecentando la incidencia de aneuploidías, específicamente de disomías autosómicas, que disminuyen la viabilidad del ovocito o del cigoto, lo que se refleja en una disminución de la fertilidad y una mayor tasa de defectos cromosómicos y abortos. (Castillón, Et al, 2012; Pérez, 2011).

FACTOR OVÁRICO

Son causas de infertilidad de etiología ovárica, las patologías que se manifiestan con amenorrea primaria como: hipogonadismo hipergonadotrófico como el síndrome de Turner, disgenesias gonadales puras (46,XX/46,XY) con deleciones del cromosoma X o mosaicismos; hipogonadismo hipogonadotrófico, secundario a una inadecuada síntesis de GnRH, enfermedades crónicas, altos niveles de estrés e incluso mal nutrición son otras posibles etiologías. Entre las causas de infertilidad ovárica manifiestas con amenorrea secundaria están: disfunción tiroidea, hiperprolactinemia, incluso con evidencia de tumores (macro y microadenomas), falla ovárica prematura y cirugías ováricas previas.

En mujeres con ciclos menstruales regulares, aproximadamente el 97% tienen concordancia con una ovulación (Speroff & Fritz, 2006). En tanto que, en ciclos menstruales irregulares, no sólo es conveniente comprobar si existe anovulación o no, sino que también se propone la determinación de pruebas que valoren la reserva ovárica (RO), para realizar un diagnóstico diferencial entre anovulación y fallo ovárico.

Para poder confirmar la disfunción ovulatoria necesitamos una determinación de la progesterona, en el día 21 del ciclo (ciclo de 28-30 días) o en el día 21 y 26 del ciclo (ciclo de más de 30 días), indicando ovulación niveles superiores a 10 ng/ml o 6.5 ng/ml, respectivamente. Aunque debido a la liberación pulsátil de progesterona por el cuerpo lúteo, niveles más bajos, alrededor de 3 ng/ml también podrían indicar la existencia de ovulación (Bruna, Et al., 2009).

La valoración del aumento de la temperatura basal (>0.2-0.5 °C), la obtención de una biopsia de endometrio o la determinación del pico de LH urinario (>10 mUI/ml) no tienen suficiente evidencia para demostrar la presencia de ovulación, ya que tiene abundantes falsos negativos (*NICE guidelines*, 2013).

La reserva ovárica (RO) se define como el conjunto de folículos primordiales que están presentes en el ovario y directamente establece la capacidad reproductiva (Castillón, et al, 2012). La RO se establece por la interacción de tres factores: la dotación folicular inicial, su ritmo de atresia y la actuación de factores exógenos que pudiesen afectar a éstas dos situaciones. Hay varios test indicados para valorar la RO, como son la medición de FSH y E_2, la hormona antimülleriana (AMH) y el recuento de folículos antrales (RFA). Uno de los problemas con los que nos encontramos es que los test de reserva ovárica no son hechos en población fértil, por lo que no predicen la infertilidad. Nos facilitan prever la respuesta ovárica, pero no nos indican acerca de la calidad del ovocito ni de la posibilidad de obtener una gestación (*ASRM Practice Committee*, 2012; *SOGC Clinical Practice Guideline*, 2011).

La FSH tiene gran variabilidad inter e intraciclo. Se recomienda su medición en el día 3 del ciclo. La elevación de la FSH en la fase folicular precoz se produce por la retroalimentación negativa ejercida por el estradiol al disminuir la cohorte de los folículos preantrales y antrales dependientes de FSH (Nadal, 2015). Un valor elevado, indica un envejecimiento ovárico, tiene buena especificidad, pero puede ser un falso positivo (5% falsos positivos). Se considera que un nivel de FSH >10 mUI/ml predice una baja respuesta ovárica y, un valor de FSH > 20 mUI/ml sugiere fallo ovárico (*SOGC Clinical Practice Guideline*, 2011).

El E_2 mejora la investigación recabada de la FSH. También se recomienda su medición en el día 3 del ciclo. Las modificaciones del E_2 resultan de un reclutamiento precoz que produce un aumento en esta hormona. Un E_2 basal mayor a 75 pg/ml indica una foliculogénesis acelerada y probable baja respuesta (Nadal, 2015).

La AMH forma parte de la familia de los factores de diferenciación y crecimiento tipo B, se origina en las células de la granulosa desde la semana 36 de gestación hasta la menopausia, en este último periodo es indetectable a nivel sérico (Robles, Et al, 2015). Las células de la granulosa de los folículos primordiales no expresan AMH, pero sí los folículos primarios, secundarios, pero sobre todo los preantrales y antrales (Robles, Et al,

2015). Sus niveles disminuyen conforme aumenta la edad ovárica, por lo tanto su concentración sérica es el resultado de la cantidad de folículos, así, la disminución en cuantía de folículos va asociada a un descenso de su concentración en el torrente circulatorio (Nadal, 2015).

La mayoría de estudios aleatorizados exponen que es el mejor indicador para determinar la respuesta ovárica en comparación con la edad o la FSH. Tiene ciertas ventajas sobre la FSH, como por ejemplo que se puede realizar en cualquier momento del periodo menstrual. Niveles menores de 0,5 ng/mL se asocian con mínima reserva ovárica, en tanto que niveles menores de 1 ng/mL indican baja reserva, niveles entre 1 - 3,5 ng/mL indican reserva normal y niveles mayores de 3,5 ng/mL indican alta reserva con riesgo a hiperestimulación (Yarde, et al, 2013).

El recuento de folículos antrales se realiza mediante ecografía transvaginal de ambos ovarios, durante la fase folicular precoz, es decir entre los días 3 a 5 del ciclo, evaluando el número de folículos antrales. El punto de corte, es de 7 folículos antrales (Castillón, Et al., 2012). Un RFA menor a este se asocia con baja respuesta, aunque su valor no es buen predictor de embarazo (Labarta, 2015).

Los ovarios en edad fértil presentan tres poblaciones de folículos en diferentes etapas de desarrollo: folículos primordiales, preantrales y antrales. Aproximadamente de 20 a 150 folículos preantrales de 0,05 a 2 mm están presentes en los ovarios de las mujeres de 25 a 40 años, siendo difícilmente reconocidos mediante técnicas de imagen convencionales. A partir del folículo preantral y por acción de la FSH, se produce una proliferación de las células de la granulosa y una aglomeración de líquido folicular entre varias capas de dichas células, dando lugar al folículo antral, evidente por ecografía a partir de los 2 mm hasta 10 mm (Castillón, Et al., 2018).

Podemos clasificar los ovarios en 4 tipos en función del recuento de folículos antrales (RFA):

- Con baja reserva: menos de 7 folículos de 2 a 10 mm en ambos ovarios.
- Con reserva ovárica normal: de 7 a 14 folículos de 2 a 10 mm en ambos ovarios.
- Con alta reserva: más de 14 folículos de 2 a 10 mm en ambos ovarios.
- Ovarios poliquísticos: >12 folículos antrales > 2 mm y < 10 mm (signo del collar) (Verdú, Et al., 2014).

La ecografía ovárica puede valorar la integridad de la respuesta ovárica. Se sugiere el seguimiento ecográfico con tres ecografías seriadas: la primera entre el día 2 y el 5, la segunda entre el 12 y 13 y la tercera entre el día 16 y 23 (Gómez-García, Et al., 2009).

La combinación de la edad, RFA y la AMH o la FSH podrían ser los mejores indicadores para predecir la respuesta ovárica a la estimulación. Sin embargo, no contribuyen en el pronóstico de la posibilidad de gestación (Broer, Et al., 2013).

FACTOR TUBÁRICO

La enfermedad tubárica puede comprometer la porción proximal o distal de la trompa e incluso la trompa entera. Los factores tubáricos asociados con infertilidad pueden ser congénitos como: la agenesia tubárica y adquiridas como la salpingectomía previa, hidrosalpinx, enfermedad pélvica inflamatoria, entre otras que influyen en el proceso de fertilización y de una correcta implantación.

La histerosalpingografía (HSG), se considera en la actualidad el estudio inicial para identificar la morfología uterina y la patología tubárica (65% de sensibilidad y 83% de especificidad para obstrucción tubárica). Se coloca una cánula tipo Jarcho o Palmer o una sonda de Foley en canal endocervical para introducir lentamente el material de contraste y seleccionar las mejores placas radiográficas. Permite identificar la permeabilidad tubárica, pero no la funcionalidad, por ejemplo, no proporciona información sobre la existencia de adherencias que pueden dificultar la captación del ovocito (de la Fuente, 2015). Respecto al medio de contraste oleoso u acuoso: el tipo acuoso es mejor para visualizar las rugosidades del endosálpinx, mientras que el oleoso es mejor para delimitar los contornos de la cavidad. Los embarazos logrados después de la HSG probablemente son el resultado de la liberación de adherencias o por estimular la motilidad ciliar. Son más frecuentes cuando se usan medios oleosos (Bermejo, Et al., 2009). Si se compara la HSG con la laparoscopía, se concluye que estos estudios son complementarios al evaluar el factor tubárico, donde la histerosalpingografía debe preceder a la laparoscopía.

FACTOR UTERINO

Los factores uterinos pueden relacionarse con infertilidad primaria. Hay alteraciones congénitas como: las anormalidades mullerianas, que pueden ser severas (Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser) o leves como un septo vaginal, incompetencia

cervical, útero unicorne o un útero septado, éstas últimas relacionadas con parto prematuro.

Entre las alteraciones adquiridas están: sinequias (Síndrome de Asherman), pólipos, leiomiomas transmurales y submucosos o metaplasia ósea, factores que influyen en la implantación.

La sonohisterografía (SHG) es un procedimiento que estudia a la cavidad endometrial, consiste en la instilación de solución salina para provocar su distención. La realización de la SHG debe ser en la fase proliferativa del ciclo menstrual, entre el día 7 y 10 del ciclo. Se utiliza un catéter estéril de Goldstein de 5.3 French 26 cm, se introduce el catéter a través del cérvix hacia el cuerpo uterino. La cantidad de solución salina inyectada a través del catéter varía entre 5 y 15 ml, en función del tamaño del útero (Peréz, 2011). La interfase líquida permite determinar si la lesión es intracavitaria. Se sugiere el uso de la sonohisterosalpingografía en el pre y postoperatorio de la patología uterina. En la valoración de la paciente infértil, en ocasiones es posible valorar la permeabilidad tubárica en forma indirecta al observar líquido en el fondo de saco posterior. Cuando la trompa es patológica, como en el hidrosálpinx, su visualización es óptima. Con la utilización del revolucionario gel espumoso, constituido por hydroxyethylcelulosa + glicerol, se puede valorar la permeabilidad tubárica, sin necesidad de rayos X (Peréz, 2011).

FACTOR CERVICAL

El cuello uterino es responsable de infertilidad femenina de un 5 a 10% de casos y se debe a estenosis congénita o adquirida, anormalidades cervicales e incluso a interacciones del moco cervical con el esperma (Bruna, Et al., 2009).

2.6 ETIOLOGÍA DE LA INFERTILIDAD

CAUSAS DE ORIGEN FEMENINO

Las patologías más relacionadas con la infertilidad son el síndrome de ovario poliquístico y la endometriosis, pero existe además una amplia variedad de otros factores que pueden alterar a la fertilidad. A continuación se describen algunas de estas.

SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO (SOP)

El SOP es un desorden endocrino frecuente, con herencia autosómica dominante, presente el 10% de la población femenina. La incidencia es de aproximadamente 6% al 8% de las mujeres en edad reproductiva y representa la causa más común de infertilidad por anovulación, con cerca del 75% de casos. Dentro de las pacientes con SOP, el 75% presentan insulino-resistencia, el 50% presentan intolerancia a la glucosa y el 12.6% presentan diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2). El 40% de las pacientes menores de 40 años con diagnóstico de carcinoma endometrial presentaron SOP. El 20% de la población femenina presenta poliquistosis ovárica sin evidenciarse SOP (Iglesias, Et al., 2015).

ENDOMETRIOSIS

La endometriosis es una enfermedad benigna definida por la presencia de glándulas y estroma endometriales ectópicos (Villasante, 2015).

Aparece principalmente en mujeres en edad reproductiva independientemente de su condición étnica. Se estima que su incidencia en edades reproductivas es del 5-10%, pero la prevalencia es superior en mujeres infértiles (25-50%). En relación a la etiopatogenia existen múltiples teorías, aunque ningún mecanismo puede explicar por sí solo todos los casos de endometriosis (Villasante, 2015).

HIPOTIROIDISMO

El hipotiroidismo se define como la hiposecreción de hormonas tiroideas por la glándula tiroides, generalmente secundaria a un mecanismo autoinmune, posterior a una cirugía o al tratamiento con yodo radiactivo. En el hipotiroidismo primario se presenta una alteración en la glándula tiroides, mientras que en el hipotiroidismo secundario se presenta una alteración a nivel hipotálamo/hipofisario. El hipotiroidismo se relaciona con problemas ovulatorios, de implantación e infertilidad, así como con abortos y complicaciones de embarazo.

El hipotiroidismo clínico está presente en un 2% de mujeres y en un 0.1-0.2% de hombres. La etiología primaria representa el 95% de los casos. En las mujeres en edad reproductiva, el hipotiroidismo clínico y el hipotiroidismo subclínico se presentan en alrededor del 0.5-0.7% y del 2-4%, respectivamente (Mahana, 2013).

Los efectos del hipotiroidismo sobre las hormonas de la reproducción incluyen una disminución de la globulina ligada a la hormona del sexo y estradiol total y un aumento de la fracción no ligada de testosterona y de estradiol.

HIPERPROLACTINEMIA

La hiperprolactinemia modifica la función del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, y ocasiona ausencia de menarquia, fase lútea inadecuada, alteraciones del ciclo, anovulación, disminuye los niveles de SHBG y produce un discreto aumento de testosterona libre. La disfunción gonadal se asocia con más frecuencia a la hiperprolactinemia, aunque el mayor motivo de consulta es la galactorrea o infertilidad. Un 40% de las mujeres con galactorrea presentan cifras elevadas de prolactina (PRL); la hiperprolactinemia inhibe la producción de estrógenos.

FALLO OVÁRICO OCULTO

Afecta a un grupo de pacientes con insuficiente dotación folicular ovárica en presencia de ciclos menstruales normales. Se caracteriza por la existencia de niveles de FSH elevados en condiciones basales; mujeres con FSH basal superior a 12 mUI/mL indica una baja reserva ovárica, en tanto que valores de FSH superiores a 20 mUl/ml pueden predecir un fallo ovárico. El E_2 con un valor superior a 70 pg/mL indica también baja reserva ovárica y se debe al reclutamiento precoz secundario a la elevación de FSH. El valor de la AMH inferior a 1 ng/ml es indicativo de baja reserva ovárica (Labarta, 2015).

CAUSAS DE ORIGEN MASCULINO

En el hombre la causa de la infertilidad puede estar a 3 niveles, la causa pretesticular se relaciona principalmente con trastornos endócrinos, la causa testicular con condicionas propias del testículo y la postesticular con obstrucción de conductos o enfermedades infecciosas adquiridas. A continuacion se exponen en forma resumida algunas de ellas:

CAUSAS PRE-TESTICULARES

- Ginecomastia o múltiples caracteres sexuales secundarios anormales.
- Hipogonadismo hipogonadotrófico,

- Trastornos endocrinos como: desórdenes hipotalámicos (Sd. de Kallmann), diabetes mellitus, alteraciones tiroideas, hiperprolactinemia.

- Hipopituitarismo, factores psicológicos.

- Factores exógenos como: medicación, exposición a radiación ionizante, altas temperaturas, sustancias tóxicas (Huidobro, 2015).

CAUSAS TESTICULARES

- Neoplasias malignas de células germinativas, microcalcificaciones testiculares, neoplasma.

- Criptorquidia**,** varicocele, traumatismo testicular**,** cirugías, hidrocele.

- Síndrome de disgénesis testicular.

- Anomalías genéticas como: fibrosis quística, anomalías del cariotipo como síndrome de Klinefelter, microdeleciones en el cromosoma Y y otras mutaciones génicas (Huidobro, 2015).

CAUSAS POST-TESTICULARES

- Impotencia sexual, obstrucciones canaliculares congénitas y adquiridas, que pueden ser epididimarias, o de los conductos deferentes o de los conductos eyaculadores.

- Infección de las vías genitourinarias y las glándulas accesorias masculinas: prostatitis, uretritis, orquitis, epididimoorquitis y epididimitis.

- Hipospadias, defecto acrosomal/defecto de penetración de óvulo.

- Factores inmunitarios: tanto los hombres como las mujeres pueden desarrollar anticuerpos antiespermáticos.

- Alteraciones en la eyaculación: aneyaculación, anorgasmia, eyaculación diferida, precoz, dolorosa, retrógrada (Huidobro, 2015).

2.7 TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA DE BAJA COMPLEJIDAD

2.7.1 INSEMINACIÓN ARTIFICIAL INTRAUTERINA

La inseminación artificial intrauterina con semen de la pareja u homóloga (IAH) o con semen de donante o heteróloga (IAD) consiste en la colocación de espermatozoides capacitados en la cavidad intrauterina en el periodo ovulatorio (Sánchez, Et al., 2018, Mackenna, 2013).

La tasa de embarazo por ciclo IAH es de 16% y con IAD es de 25% (IVI, 2017). El número máximo recomendado de IAH es de cuatro ciclos, con una tasa de embarazo acumulada de 62% (Castells & Ferrando, 2015), mientras que de IAD aumenta a seis ciclos, con una tasa acumulada de 74% (Peek, Et al., 1984).

En cuanto a la etiología, las mejores tasas de embarazo se obtienen cuando la indicación es factor masculino, factor ovárico relacionado con la ovulación e infertilidad de origen desconocido. Las peores tasas de embarazo se correlacionan con la edad, factor ovárico no relacionado con la ovulación, endometriosis y factor tubárico unilateral, este último tiene los peores resultados. Respecto a la edad, los 38 años en la mujer es el límite que indica la práctica de la inseminación artificial intrauterina si esperamos buenos resultados. Los criterios para cancelar un ciclo pueden ser por ausencia de respuesta, no obtener ningún folículo o por hiperrespuesta cuando en el día de administración de hCG encontramos más de 4 folículos mayores a 14 mm o menos de 4 folículos mayores de 14 mm, pero con evidencia de muchos folículos de tamaño intermedio o si el estradiol está mayor a 2.500 pg/mL (Iñarra, 2015).

Indicaciones de la inseminación artificial homóloga (IAH)

Las principales indicaciones para IAH son:

- Alteraciones ovulatorias (López, 2012; Evers, 2002).
- Alteraciones uterinas.
- Alteraciones cervicales (moco cervical hostil, moco cervical escaso).
- Endometriosis leve (grado I y II), (Luke, Et al., 2017). En estos casos se recomienda protocolos de estimulación ovárica más agresivos, ya que suelen responder con menor número de folículos.
- Vaginismo.
- Falla en la eyaculación:

- Anatómica (hipospadias).
- Neurológica (lesión en la medula espinal).
- Eyaculación retrograda (esclerosis múltiple).
- Psicológica (impotencia), (Zhao, Et al., 2004).

- Alteraciones leves a moderadas de calidad espermática (Buxaderas & Coroleu, 2009).
- Alteraciones inmunológicas:
  - Anticuerpos antiespermatozoides en el hombre.
  - Anticuerpos antiespermatzoides en la mujer.
- Semen preservado con anterioridad a tratamiento antineoplásico (Bensdorp, Et. al., 2004).

Indicaciones de la inseminación artificial heteróloga (IAD)

Las principales indicaciones de IAD son:

- Alteraciones espermáticas severas
- Azoospermia secretora
- Mujer sin pareja masculina
- Infección por VIH en el hombre (Claman, Wilkie, Collins, 2004)
- Enfermedades hereditarias en el hombre (Enfermedad de Huntington)
- Isoinmunización severa por factor RH

Procedimiento

La técnica para realizar una IAI incluye varios pasos:

- Estimulación ovárica controlada (Danhof, Et al.., 2017)
- Inducción de ovulación
- Capacitación del semen (Elisen, Et al., 2017)
- Inseminación artificial (Duran, Et al., 2002).

Los cambios ováricos cíclicos se pueden evidenciar mediante una ecografía transvaginal realizada en la fase menstrual, en donde se visualizan imágenes anecogénicas menores de 10 mm correspondientes a los folículos antrales e indican el denominado reposo ovárico,

que puede ser corroborado con niveles de E_2 menores de 40 pg/mL (Castells & Ferrando, 2015). Hacia séptimo día, en el reclutamiento, se hacen evidentes folículos de hasta 12 mm. A partir del octavo día, inicia la fase de dominancia folicular, representada por un folículo mayor de 14 mm, iniciando la atresia del resto de folículos. El folículo dominante empieza a crecer aproximadamente a 2 mm/día, hasta llegar a medir entre 20-25 mm el día de la ovulación. Por ello, el uso de dos medidas de los diámetros máximos del folículo disminuye el margen de error. Cuando se produce la ovulación se reduce el diámetro folicular, pudiendo observarse con frecuencia una colección anecogénica, que corresponde a líquido folicular en el fondo de saco de Douglas.

Pérez (2011), destaca algunos marcadores ecográficos de madurez ovocitaria y ovulación:

1. Vascularización perifolicular: es el folículo dominante exclusivamente el que se rodea de vasos sanguíneos de baja resistencia, llamada "corona de fuego". Ocurre entre 24 a 48 horas antes de la ovulación,.

2. Visualización del cúmulo oóforo: podemos observarlo 24 horas antes de la ovulación.

3. Desdoblamiento de la granulosa: aproximadamente 24 horas antes de la ovulación, aparece por edema de la teca que se desprende y se separa de la granulosa, más hipoecogénico e irregular.

4. Aparición de "espinas de rosal": son indentaciones de la granulosa hacia el líquido folicular, producidas por la ruptura de la pared folicular. Suelen verse 12 horas antes de la ovulación (Pérez, 2011).

5. Aparición del cuerpo lúteo: es un signo ecográfico patognomónico de ovulación. Aproximadamente una hora después de la ovulación, el folículo se carga parcialmente con sangre, formando el cuerpo lúteo. Desaparece antes de regla. Si continua en el día 8-9 post ovulación, debemos pensar en posible gestación.

2.7.2 ESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA (EOC)

La etapa en la cual el estímulo hormonal recluta folículos se denomina "ventana de FSH" y la concentración de FSH para que un folículo desarrolle receptores de LH se denomina "umbral de FSH". La estimulación ovárica controlada hace referencia al esquema farmacológico utilizado para ampliar la ventana y el umbral de FSH, con la intención de obtener una ovulación multifolicular, induciendo el reclutamiento, selección y

dominancia de los ovocitos. La EOC debe estar precedida por una ecografía transvaginal para confirmar el reposo ovárico. Si los ovarios no están en reposo, debemos dar un anticonceptivo oral por 7 a 14 días y comprobar dicho reposo ovárico (Castells & Ferrando, 2015).

Se recomienda iniciar la estimulación ovárica controlada en la fase folicular del ciclo menstrual mediante gonadotropinas y/o citrato de clomifeno. Se han descrito algunos factores que afectan la estimulación ovárica controlada se encuentran el recuento de folículos antrales y el índice de masa corporal. La dosis inicial va a depender de estos factores, comenzamos con dosis bajas en caso de presentar una alta reserva ovárica y un menor IMC, dejando las dosis altas cuando tenemos una baja reserva ovárica y un IMC mayor.

El objetivo es el crecimiento de 2 folículos, con un diámetro folicular medio de 18 mm, siendo adecuada una respuesta folicular entre 1 y 4. (Castells & Ferrando, 2015). No se puede controlar el número de óvulos que serán fertilizados ni el número de embriones que se implantarán, por ello es trascendente conservar un número limitado de folículos en crecimiento. La concentración de E_2 esperable es de 150 - 200 pg/mL por cada foliculo (Sánchez, Et al., 2012).

La monitorización del ciclo se inicia a partir del día seis de estimulación, en donde se realizan controles ecográficos seriados, sabiendo que el ritmo de crecimiento folicular es de 2 mm/día, se efectúa el control ecográfico cada tres días y una vez que se evidencien folículos de 15-16 mm, la monitorización es diaria hasta cuando el diámetro folicular se encuentra entre 18 mm a 20 mm (Castells & Ferrnado, 2015).

La EOC presenta un beneficio en comparación a los ciclos naturales, obteniéndose una tasa de embarazo del 14,1% en las pacientes con EOC en relación al 6,9% en las pacientes no estimuladas (Mackenna & Hitschfeld, 2010).

Estimulación ovárica controlada con citrato de clomifeno

El citrato de clomifeno es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos. Se une a los receptores estrogénicos hipotalámicos y bloquea la retroalimentación negativa del E_2, que resulta en un incremento de la amplitud de pulsos de GnRH e incrementa la secreción de gonadotrofinas por la hipófisis. Tras la supresión del citrato de clomifeno se produce disminución de FSH y LH, hasta que el pico endógeno de E_2 provoca una oleada

de FSH y LH a mitad del ciclo, desencadenando la ovulación. A nivel periférico, interviene desfavorablemente en el endometrio. Su principal indicación es el SOP, con obtención de la ovulación en el 70-80% de los casos y con una tasa de gestación del 40%.

El esquema con citrato de clomifeno se inicia entre el día 2 y 6, por 5 días. La dosis indicada es de 50 a 100 mg, hasta un máximo de 200 mg/día. La ovulación suele producirse entre los 5 y 10 días de iniciar el tratamiento (Castells & Ferrando, 2015).

Estimulación ovárica con FSH recombinante (FSHr)

La FSHr imita las acciones de la FSH endógena que son necesarias para el reclutamiento, el crecimiento folicular, la maduración y la producción de esteroides gonadales. Esta hormona reemplaza concentraciones deficientes o anormales en el suero de FSH en pacientes cuyo deterioro de la función ovulatoria no se debe a la insuficiencia ovárica primaria. Al no poseer ninguna acción como la LH, la gonadotropina coriónica humana (hCG) se administra con el fin de imitar el pico endógeno de LH.

El protocolo con FSHr se inicia en el tercer día del ciclo, utilizamos dosis mínimas, 75-100 UI/día, individualizando el esquema por paciente. Si la paciente tiene alta reserva ovárica o síndrome de ovario poliquístico iniciamos con 50 UI/día y hacemos un aumento de dosis dependiendo de la respuesta ovárica (el 50 % de la dosis inicial: 25 a 37.5 UI) hasta que emerja un folículo dominante. Hay que tomar en cuenta que en estas pacientes podemos pasar de una baja respuesta a una hiperestimulación, porque el umbral de respuesta es muy sensible (Castells & Ferrnado, 2015).

Estimulación ovárica con Citrato de Clomifeno y **FSH recombinante** (**CC + FSHr)**

La combinación de estos dos fármacos se aplica como estrategia para disminuir la dosis de FSHr. Iniciamos en el tercer día del ciclo, con CC diariamente por 5 días. La FSHr se inicia a continuación de completados los 5 días, en días alternados hasta el día de la administración de hCG. En este estudio se aplica este protocolo (Vanhauwaert, Magendzo, 2013).

2.7.3 INDUCCIÓN DE OVULACIÓN

La inducción de ovulación tiene la ventaja para la programación del día y la hora de la inseminación artificial intruterina. Con un diámetro folicular medio entre 18 a 20 mm, se procede a colocar 250 ug subcutáneos de hCG recombinante o 5.000-6.500 UI

intramuscular de hCG urinaria (Moro, et al. 2015). La hCG simula el pico de la LH, lo cual induce la maduración ovocitaria y por tanto la ovulación. Se programa la inseminación 36 horas posteriores (Castells & Ferrando, 2015).

2.7.4 CAPACITACIÓN SEMINAL

Contiene los procedimientos de purificación de la muestra de semen para rescatar a los mejores espermatozoides, mediante sistema de gradiente de densidades (gradientes de Percoll). Este preparado, que a diferentes concentraciones actúa como filtro, permite que sólo los espermatozoides con movilidad adecuada atraviesen gradiente. Otro factor que determina la recuperación es el volumen de cada dilución. Si tenemos una alta concentración y movilidad, tendremos que aumentar el volumen hasta 1,5 ml. Por el contrario, con baja movilidad y concentración, tendremos que disminuir el volumen hasta 0,5 ml (Mackenna, 2015).

2.7.5 INSEMINACIÓN INTRAUTERINA

Con la paciente en posición de litotomía se procede a colocar un espéculo vaginal para exponer el orificio cervical externo. Mediante una guía ecográfica abdominal introducimos la cánula transcervical que atraviesa el canal cervical y se deposita el semen capacitado (0,3 ml de volumen) en los dos tercios de la cavidad intrauterina (Mackena, 2015).

2.7.6 SOPORTE DE FASE LUTEA

El soporte de fase lútea se basa en prescribir progesterona natural micronizada 200 mg vía vaginal, comenzando la noche de la inseminación intrauterina hasta la prueba de BHCG y en caso de un resultado positivo continuar hasta la semana 10 de embarazo. Niveles subóptimos de progesterona pueden afectar la ventana de implantación y causar abortos tempranos (Mackenna, 2015). La tasa de embarazo aumenta de un 23,8% a un 44,3% al utilizar progesterona como soporte de fase lutea (Mackenna & Hitschfeld, 2010).

FACTORES PRONÓSTICOS

Siempre que se instaure la indicación correcta, el límite ideal es a los 38 años; a partir de los 39 años las tasas de embarazo son bajas. El factor tubárico unilateral es la etiología que tiene peores resultados (Martínez-Cañavate, Et al., 2015).

2.8 COMPLICACIONES

2.8.1 SÍNDROME DE HIPERESTIMULACIÓN OVÁRICA

El síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) es una complicación que se produce durante la fase lútea o en el embarazo precoz. Es secundaria a una respuesta anormalmente incrementada de los ovarios a la estimulación hormonal. No hay una clara causa del SHO, pero el mecanismo básico está relacionado a una respuesta exagerada del ovario tras la aplicación de hCG (principalmente), que ocasiona un incremento de la permeabilidad vascular y la consiguiente fuga de exudado hacia las cavidades, con reducción del líquido intravascular. (Peñarrubia, 2015).

El SHO es un proceso autolimitado, que se caracteriza por aumento de tamaño ovárico, dolor pélvico, acumulación de líquido en la cavidad peritoneal y pleural, reducción del líquido intravascular y la consiguiente hemoconcentración. Pero puede tener serias complicaciones como tromboembolismo, coagulación intravascular diseminada, falla renal, síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA), disfunción hepática, fracaso multiorgánico y hemorragia por ruptura ovárica (Peñarrubia, 2015).

Se divide en:

- Leve: tamaño de ovarios: < 8 cm. Síntomas: distensión abdominal leve, pesantez, edema y, dolor leve.
- Moderado: tamaño de ovarios: de 8 a 12 cm. Síntomas: mayor distensión abdominal, náusea, vómito y ascitis por ecografía. Variables hematológicas y biológicas normales.
- Severo: tamaño de ovarios: >12 cm. Síntomas: ascitis clínica, probable hidrotórax, hemoconcentración, hipovolemia, hipoproteinemia, alteración hidroelectrolítica, perfusión renal disminuida, trombosis venosa, disfunción hepática, disfunción respiratoria (Ballesteros, Et al., 2015).

Los reportes de incidencia que se disponen varían en los estudios de acuerdo a la medicación, intervenciones de reproducción asistida y clasificación. Según la severidad de la presentación, la incidencia reportada es del 33% en leves, 3-6% en moderadas y 0.5-2% en graves (Álvarez, 2015).

Los factores de riesgo más importantes asociados a SHO son:

- Mujeres jóvenes: menores de 33 años, tienen alta sensibilidad a las gonadotrofinas por mayor densidad de receptores y mayor dotación de folículos.
- IMC menor de 19 kg/m^2.
- Coeficiente LH/FSH mayor de 2.
- RFA mayor a 14.
- AMH mayor a 3,36 ng/Ml.
- E_2 mayor a 5.000 ng/mL (Peñarrubia, 2015).

El cuadro se puede presentar dentro de los 2 a 4 días tras la administración de hCG (SHO temprano: 3-7 días), pero por lo general se torna severo de 7 a 10 días posteriores a la aplicación de hCG (SHO tardío: >7 a 17 días).

El síndrome se clasifica en:

- SHO leve: no requiere tratamiento específico y se recomendará reposo relativo por riesgo de torsión ovárica. Se puede prescribir analgesia evitando antiinflamatorios no esteroides (Peñarrubia, 2015).
- SHO moderado: reposo en cama, analgesia, antieméticos e ingesta de abundantes líquidos con control de ingesta y excreta. Hay que evaluar periódicamente (cada 2 o 3 días) en busca de complicaciones del cuadro.
- SHO severo: se requiere ingreso hospitalario, sobre todo si el hematocrito es mayor a 45%. Remplazo de fluidos inicialmente con cristaloides y si es necesario coloides, en especial albúmina humana si se asocia con hipoalbuminemia importante o se realice paracentesis, con control de líquidos ingeridos y eliminados. A diario se realizarán controles de laboratorio (hematocrito, urea, creatinina, electrolitos y pruebas de coagulación que incluyen dímero D) y semanalmente o si hay deterioro de la paciente, determinación de pruebas hepáticas, renales, radiografía de tórax, electrocardiograma y/o ecocardiograma (Álvarez, 2015).

Se debe administrar heparina para prevención de trombosis en casos de riesgo elevado: hiperestrogenismo, inmovilización corporal y compresión de vasos pélvicos por los ovarios o ascitis; e incluso sería aceptable su administración en todas las pacientes con SHO severo.

La cirugía se debe evitar mientras sea posible. Son indicaciones de intervención quirúrgica: torsión ovárica o ruptura de quiste y embarazo ectópico o heterotópico. El

SHO es un proceso autolimitado, con regresión espontánea a los 10-14 días en pacientes no embarazadas. Caso contrario sucede con la gestación, en donde se prolonga y se puede agravar el cuadro.

2.8.2 EMBARAZO MÚLTIPLE

El *National Center for Health Statistics* (CDC) refiere que alrededor de 1 de cada 35 niños nacidos son resultado de un parto múltiple o de alto orden fetal sean estos gemelos, triples o más (Barbazán, 2015).

La incidencia de embarazos múltiples ha tenido un incremento notable en la última década (Chaabane, Et al, 2015). La tasa de embarazo múltiple es de 12%, mientras que en mujeres con tratamientos de reproducción humana asistida es de 32%. En relación a la prematuridad, la media de duración de un embarazo único es de 39 semanas, mientras que de un embarazo gemelar es de 35 semanas y de un embarazo triple es de 31 semanas; la relevancia de la prematuridad es el aumento de la morbi-mortalidad en estos recién nacidos (Burgos, 2015).

CAPÍTULO III

MÉTODOS

3.1 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la tasa de éxito de embarazo por inseminación artificial intrauterina y cuáles son los principales factores relacionados con su éxito o fracaso desde enero de 2006 a enero de 2017 en el Centro de Reproducción Humana-Clínica INFES?

3.2 OBJETIVO GENERAL

Determinar la tasa de éxito de embarazo por inseminación artificial intrauterina y los principales factores relacionados con su éxito o fracaso desde enero de 2006 a enero de 2017 en el Centro de Reproducción Humana - Clínica INFES.

3.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Conocer la tasa global de embarazo con IAI.
2. Determinar la tasa específica de embarazo con IAH versus IAD.
3. Identificar las características demográficas de la población estudiada.
4. Conocer los factores relacionados con el éxito del procedimiento.
5. Conocer los factores relacionados con el fracaso del procedimiento.

3.4 TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional analítico, de corte transversal.

3.5 MUESTRA

Utilizamos la fórmula para cálculo de la muestra en poblaciones finitas:

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 p * q}{d^2 * (N-1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

En donde:

- N = Total de la población
- Z = Nivel de confianza 95% ; 1.96
- p = proporción esperada (10% - 0. 1)
- q = 1 – p

- d = precisión (se utiliza 2%)

Se desglosa la fórmula de la siguiente manera:

n=	N*	z^2	d^2	*N-1	Z^2	*P	*Q
n=	1000	3,84	0,0004	999	3,8416	0.1	0.9
n=	**467**						

Total de la muestra: 467

3.5.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Historia clínica que cumpla con todos los datos de la hoja de recolección para esta investigación.

3.5.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Historia clínica que no reúna uno o varios datos de la hoja de recolección necesarios para participar en la investigación.

3.5.3 PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE MUESTRA

La recolección de la muestra se realizó en una base de datos creada en Excel mediante un formulario diseñado para el efecto (Anexo); para poder escoger cada participante se utilizó el programa Epi Info para generar números aleatorios.

La información obtenida se encuentra en registros tanto físicos como digitales, los cuales reposan en el archivo general de Estadística de la Clínica INFES.

3.6 ANÁLISIS DE DATOS

El análisis descriptivo univarial se realizó mediante frecuencias y medidas de tendencia central. El análisis bivarial fue realizado con cálculos estadísticos de asociación como la Razón de Prevalencia y de significación como el Chi^2.

Los datos fueron procesados con el programa SPSS versión 24.0

3.7 ASPECTOS BIOÉTICOS

En este estudio se excluye la participación directa de pacientes, sólo se trabaja con datos secundarios obtenidos del registro de las historias clínicas físicas y digitales del Centro de Reproducción Humana Asistida de la Clínica INFES.

La identidad del paciente está protegida utilizando sólo su número de historia clínica en el registro de los datos. El diseño del estudio fue aprobado por el Subcomité de Bioética de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

3.8 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN
EDAD	Años cumplidos que tiene la persona desde la fecha de su nacimiento hasta el momento de la realización de la IAI en la historia clínica.
NIVEL DE INSTRUCCIÓN	Es el grado más elevado de estudios formales realizados por una persona. No se toma en cuenta si están provisionalmente incompletos.
ESTADO CIVIL	Condición legal de una persona en función de sus relaciones de familia, las cuales provienen del matrimonio o del parentesco, y determina su situación respecto a sus derechos y obligaciones.
ETNIA	Comunidad o colectividad humana que se reconoce afín cultural, lingüística o racialmente y comparte nexos históricos o territoriales.
EMBARAZO	Implantación del cigoto en el útero.
NÚMERO DE CICLO	Número de ciclo de IAI registrado en la documentación clínica.
GROSOR ENDOMETRIAL	Medida del espesor endometrial realizado con ecografía transvaginal en un corte sagital.
NÚMERO DE FOLÍCULOS ANTRALES ESTIMULADOS	Capacidad ovárica de producir óvulos aptos para ser fecundados, valorado mediante el recuento del número de folículos encontrados en el tejido ovárico con ecografía transvaginal, luego de la estimulación farmacológica.
ESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA	Uso de gonadotrofinas como protocolo para ampliar la ventana y el umbral de FSH, con la intención de obtener una ovulación multifolicular.
INDUCCION DE OVULACION	Uso de hCG para desencadenar la ovulación.
TIPO DE INSEMINACIÓN ARTIFICIAL	Introducción de espermatozoides capacitados en la cavidad uterina proveniente de un donante (heteróloga) o proveniente del propio cónyugue (homóloga).
NÚMERO TOTAL DE ESPERMATOZOIDES	Cantidad de espermatozoides por cada eyaculación contada en millones.

MOVILIDAD ESPERMÁTICA PROGRESIVA	Evaluación de movimiento progresivo del espermatozoide que permite cuantificar la distancia que recorre, así como su trayectoria.
MORFOLOGÍA ESPERMÁTICA	Examen microscópico detallado de la morfología espermática de la cabeza, cuello, cola y gotas citoplásmicas expresando la normalidad en porcentaje.
FACTOR MASCULINO	Patología en el hombre causante de disminución en la calidad o cantidad espermática, o en la imposibilidad de tener una relación sexual.
FACTOR FEMENINO	Patología en la mujer causante de disminución en la capacidad reproductiva, o de la imposibilidad de tener una relación sexual.
COMPLICACIONES	Efectos indeseables obtenidos luego del procedimiento de estimulación ovárica y posterior inseminación.

3.9 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	CODIFICACIÓN	INDICADOR
EDAD	1.- Menor de 35 años 2.- Mayor o igual a 35 años	Frecuencia, Porcentaje
NIVEL DE INSTRUCCIÓN	1.- Analfabeto 2.- Primaria 3.- Secundaria 4.- Superior	Frecuencia, Porcentaje
ESTADO CIVIL	1. Soltero 2. Casado 3. Viudo 4. Divorciado 5. Unión de hecho	Frecuencia Porcentaje
ETNIA	1.- Mestizo 2.- Afroecuatoriano 3. Indígena 4. Blanco	Frecuencia Porcentaje
EMBARAZO	1.- Positivo 2.- Negativo	Frecuencia, Porcentaje
NÚMERO DE CICLO	1.- 1 2.- 2 3.- 3	Frecuencia, Porcentaje
GROSOR ENDOMETRIAL	1.- Menor de 10 mm 2.- Entre 11-15 mm	Frecuencia, Porcentaje
NÚMERO DE FOLÍCULOS ANTRALES ESTIMULADOS	1. 1 folículo 2. 2 folículos 3. 3 folículos	Frecuencia, Porcentaje

ESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA	1. CC + FSH urinaria 2. CC + FSH recombinante	Frecuencia, Porcentaje
INDUCCIÓN DE OVULACIÓN	1. HCG urinaria 2. HCG recombinante	Frecuencia, Porcentaje
TIPO DE INSEMINACIÓN ARTIFICIAL	1.- Homóloga 2.- Heteróloga	Frecuencia, Porcentaje
NÚMERO TOTAL DE ESPERMATOZOIDES	1. Menos de 40 millones 2. Mayor o igual a 40 millones	Frecuencia, Porcentaje
MOVILIDAD ESPERMÁTICA PROGRESIVA	1. Menor de 32% 2. Mayor o igual a 32%	Frecuencia, Porcentaje
MORFOLOGÍA ESPERMÁTICA	1. Menor al 4% 2. Mayor o igual al 4%	Frecuencia, Porcentaje
FACTOR MASCULINO	1. Azoospermia 2. Oligozoospermia 3. Astenozoospermia 4. Teratozoospermia	Frecuencia, Porcentaje
FACTOR FEMENINO	1. Endometriosis 2. Síndrome de ovario poliquistico 3. Pólipos endometriales 4. Leiomiomatosis uterina	Frecuencia, Porcentaje
COMPLICACIONES	1. Hiperestimulación ovárica 2. Embarazo múltiple 3. Embarazo ectópico 4. Ninguno	Frecuencia, Porcentaje

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

4.1 ANÁLISIS UNIVARIAL

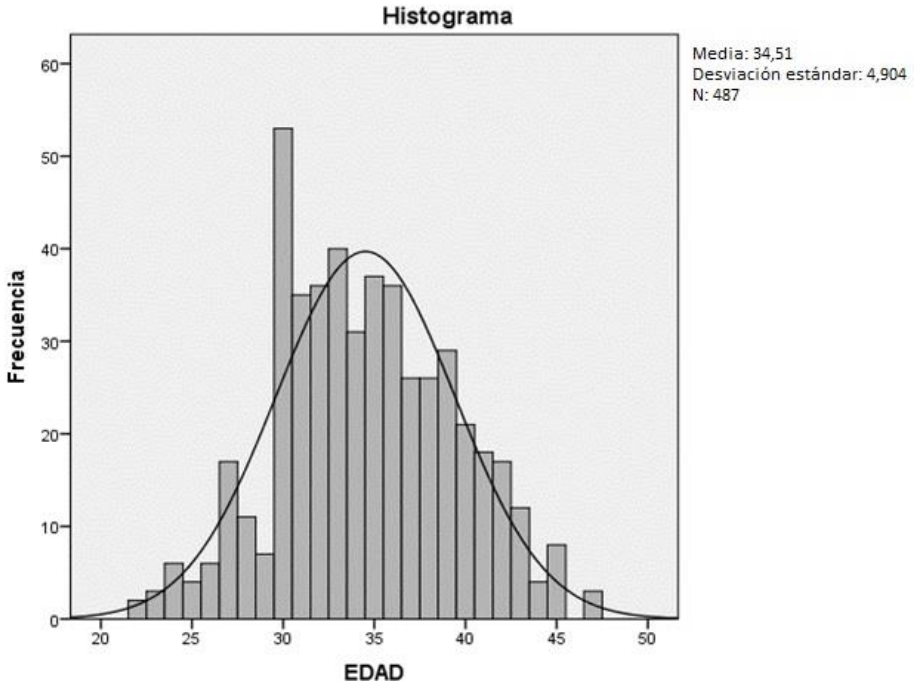
La muestra mínima necesaria para el estudio fue de 467 pacientes, sin embargo, como precaución ante historias incompletas o no aptas para el estudio se logró obtener un total de 487 (100%) casos de inseminación artificial intrauterina realizados en los años seleccionados para el estudio.

A continuación, se presenta el análisis univarial expresado en frecuencias y porcentajes.

EDAD

Como se muestra en el gráfico N° 1, la distribución de la edad forma una campana de Gauss simétrica. La edad media de las pacientes que se realizan el procedimiento fue de 34,5 años, con una edad mínima de 22 años y una máxima de 47 años.

Gráico N° 1. Distribución por edad en pacientes sometidas a inseminación artificial intrauterina desde enero de 2006 a enero de 2017 en el Centro de Reproducción Humana - Clínica Infes



Fuente: Departamento de Expedientes clínicos Clínica Infes Quito 2018

Realizado: Autores

ETNIA

En esta variable la totalidad de la muestra corresponde a la etnia mestiza, con un total de 487 pacientes (100%).

INSTRUCCIÓN.

Respecto a los datos demográficos en la variable instrucción, las 487 pacientes (100%) tuvieron instrucción superior.

ESTADO CIVIL

En esta variable la tabla N° 1 resume que del total de la muestra 470 pacientes (96,5%) estaban casadas, 16 pacientes (3,2%) tenían unón libre y tan solo 1 paciente (0,2%) era soltera.

Tabla N° 1. Distribución por estado civil en pacientes sometidas a inseminación artificial intrauterina desde enero de 2006 a enero de 2017 en el Centro de Reproducción Humana - Clínica Infes.

ESTADO CIVIL	**Frecuencia**	**Porcentaje**
CASADA	470	96,5
UNION LIBRE	16	3,2
SOLTERA	1	0,2
Total	487	100,0

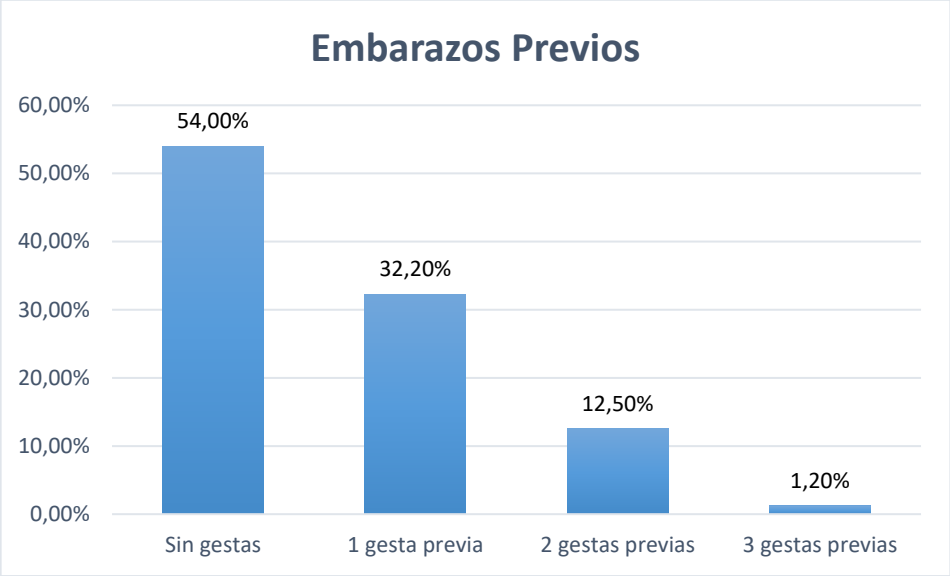
Fuente: Departamento de Expedientes clínicos Clínica Infes Quito 2018

Realizado: Autores

NÚMERO DE EMBARAZOS PREVIOS

En lo que respecta a embarazos previos los resultados son que de los 487 casos (100%) 263 pacientes (54%) no tenían antecedente de gestas previas, 157 pacientes (32,2%) tenían antecedente de 1 gesta, 61 pacientes (12,5%) tenían antecedente de 2 gestas previas y solo 6 pacientes (1,2%) tenían 3 gestas previas como se muestra a continuación en el gráfico N° 2.

Gráfico N° 2. Distribución según el número de embarazos previos en pacientes sometidas a inseminación artificial intrauterina desde enero de 2006 a enero de 2017 en el Centro de Reproducción Humana - Clínica Infes.



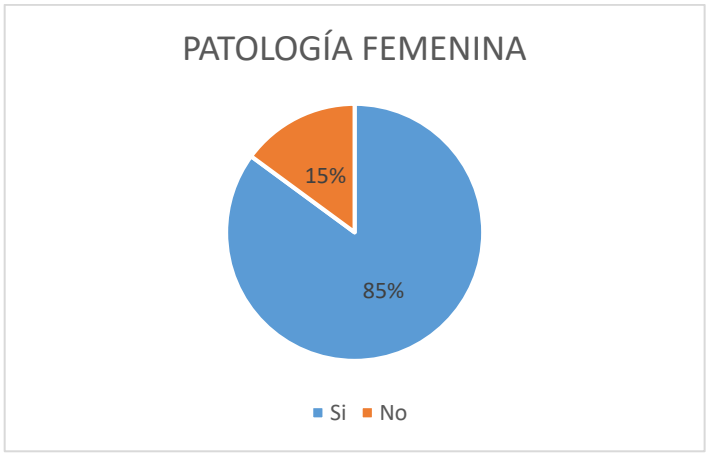
Fuente: Departamento de Expedientes Clínicos Clínica Infes Quito 2018

Realizado: Autores

PRESENCIA DE PATOLOGÍA FEMENINA

En relación a los antecedentes patológicos personales femeninos, 73 pacientes (14,9%) no presentaron patologías, mientras que la gran mayoría, un total de 414 pacientes (85%), si tuvieron patologías asociadas a su infertilidad, esto se representa en el gráfico N° 3.

Gráfico N° 3. Distribución según los antecedentes patológicos femeninos en pacientes sometidas a inseminación artificial intrauterina desde enero de 2006 a enero de 2017 en el Centro de Reproducción Humana - Clínica Infes.



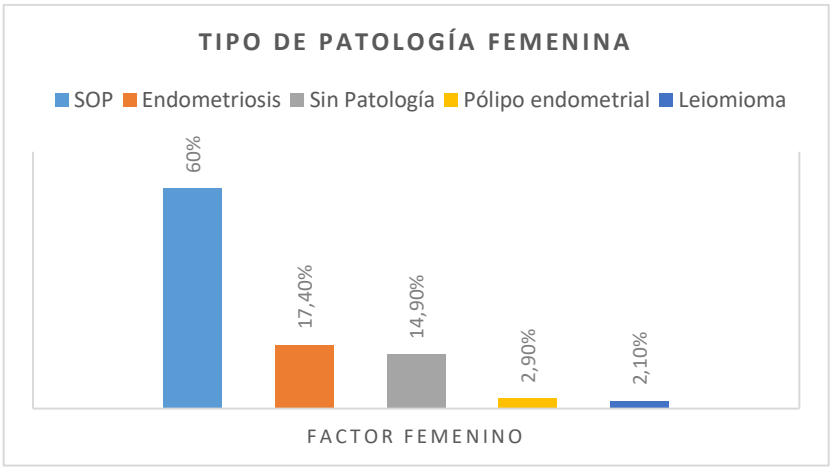
Fuente: Departamento de Expedientes Clínicos Clínica Infes Quito 2018

Realizado: Autores

TIPO DE PATOLOGÍA FEMENINA

En el análisis del tipo de patología asociada a la mujer enontramos que 73 pacientes (14,9%) no tienen ninguna patología, 293 pacientes (60%) tienen un diagnóstico compatible con SOP, 85 pacientes (17,4%) endometriosis y 36 pacientes (7,2%) tienen otras patologías, esta información se expresa en orden descendente a continuación en el gráfico N° 4.

Gráfico N° 4. Distribución según la patología femenina más frecuente en pacientes sometidas a inseminación artificial intrauterina desde enero de 2006 a enero de 2017 en el Centro de Reproducción Humana - Clínica Infes.



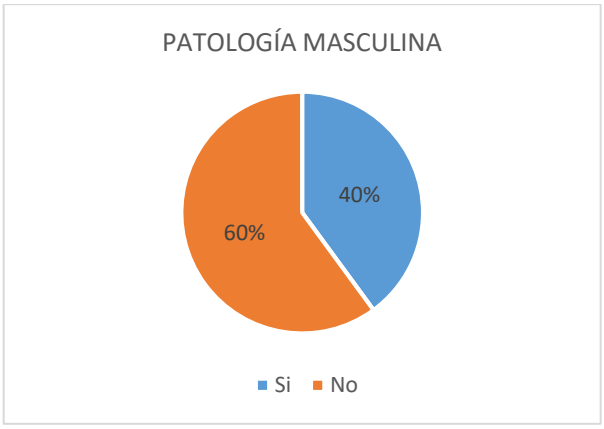
Fuente: Departamento de Expedientes Clínicos Clínica Infes Quito 2018

Realizado: Autores

PRESENCIA DE PATOLOGÍA MASCULINA

Respecto a los antecedentes patológicos personales en el hombre, 293 (60,1%) no presentaron patología aparente, 194 (39,9%) si tuvieron patología (gráficoN°5).

Gráfico N° 5. Distribución según la presencia de patologías masculinas en pacientes sometidos a inseminación artificial intrauterina desde enero de 2006 a enero de 2017 en el Centro de Reproducción Humana - Clínica Infes.



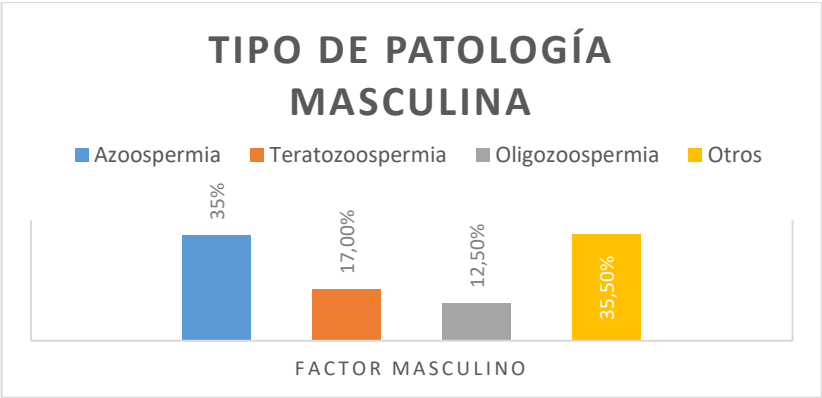
Fuente: Departamento de Expedientes Clínicos Clínica Infes Quito 2018

Realizado: Autores

TIPO DE PATOLOGÍA MASCULINA

De los 194 pacientes masculinos con patología (100%), las condiciones encontradas fueron: 68 pacientes (35%) con azoospermia, 33 pacientes (17%) con teratozoospermia, 24 pacientes (12,5%) con oligozoospermia y 69 pacientes (35,5%) con otras patologías, este se presenta en resumen en el gráfico N°6.

Gráfico N° 6. Distribución según las patologías masculinas más frecuentes en pacientes sometidos a inseminación artificial intrauterina desde enero de 2006 a enero de 2017 en el Centro de Reproducción Humana - Clínica Infes.



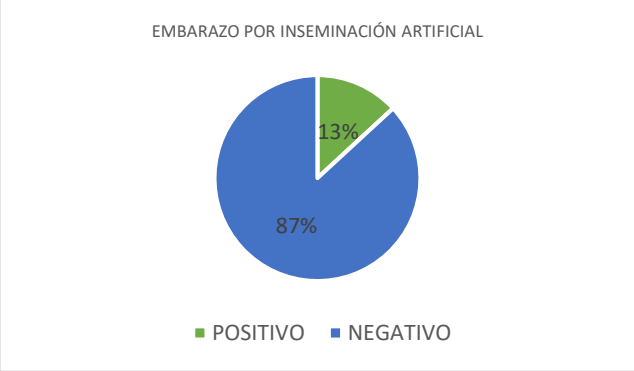
Fuente: Departamento de Expedientes Clínicos Clínica Infes Quito 2018

Realizado: Autores

RESULTADO DEL EMBARAZO

Del total de pacientes sometidas a inseminación artificial intrauterina, independientemente del tipo de inseminación, se obtuvo que tan solo 64 pacientes (13%) consiguieron un embarazo positivo clínicamente, mientras que 423 pacientes (87%) no lo hicieron (gráfico N°7).

Gráfico N° 7. Distribución según el éxito del embarazo en pacientes sometidas a inseminación artificial intrauterina desde enero de 2006 a enero de 2017 en el Centro de Reproducción Humana - Clínica Infes.



Fuente: Departamento de Expedientes clínicos Clínica Infes Quito 2018

Realizado: Autores

TIPO DE INSEMINACIÓN

En la tabla N°2 se indica que de las 487 pacientes (100%) en total, 114 pacientes (23,4%) tuvieron una inseminación con semen de donante, mientras que 373 pacientes (76,5%) con semen de su cónyugue.

Tabla N° 2. Distribución según el tipo de inseminación en pacientes sometidas a inseminación artificial intrauterina desde enero de 2006 a enero de 2017 en el Centro de Reproducción Humana - Clínica Infes.

ORIGEN	**Frecuencia**	**Porcentaje**
DONANTE (IAD)	114	23,4
ESPOSO (IAH)	373	76,5
Total	487	100,0

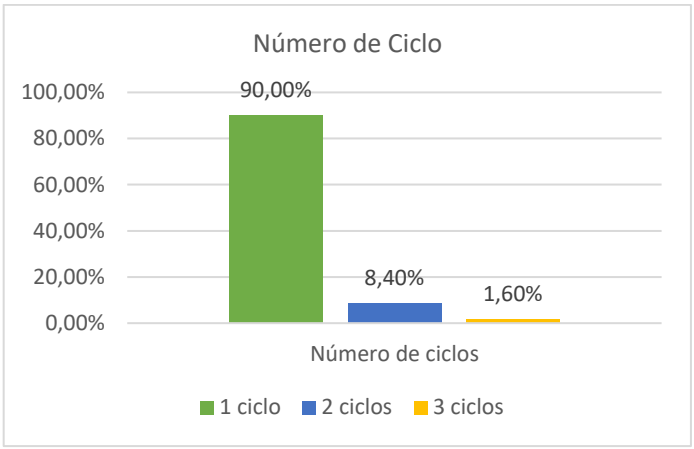
Fuente: Departamento de Expedientes Clínicos Clínica Infes Quito 2018

Realizado: Autores

NÚMERO DE CICLOS DE IAI

De los 487 casos estudiados, 438 pacientes (90%) hicieron 1 ciclo de IAI, 41 pacientes (8,4%) completaron 2 ciclos de IAI y sólo 8 casos (1,6%) hicieron 3 ciclos de IAI (gráfico N° 8).

Gráfico N° 8. Distribución según el número de ciclo que cursan las pacientes sometidas a inseminación artificial intrauterina desde enero de 2006 a enero de 2017 en el Centro de Reproducción Humana - Clínica Infes.



Fuente: Departamento de Expedientes Clínicos Clínica Infes Quito 2018

Realizado: Autores

NÚMERO DE FOLÍCULOS ANTRALES ESTIMULADOS

La tabla N° 3 muestra como posterior a la estimulación ovárica controlada, se evidenció en la ecografía transvaginal un folículo único en 44 pacientes (9%), dos folículos en 254 pacientes (52,1%) y tres folículos en 189 casos (38,8%).

Tabla N° 3. Distribución según el recuento de folículos antrales en pacientes sometidas a inseminación artificial intrauterina desde enero de 2006 a enero de 2017 en el Centro de Reproducción Humana - Clínica Infes.

RECUENTO DE FOLÍCULOS	**Frecuencia**	**Porcentaje**
1 FÓLICULO	44	9,0
2 FÓLÍCULOS	254	52,1
3 FÓLÍCULOS	189	38,8
Total	487	100,0

Fuente: Departamento de Expedientes Clínicos Clínica Infes Quito 2018

Realizado: Autores

COMPLICACIONES

En el tema de complicaciones por el procedimiento hubo 1 solo caso de hiperestimulación ovárica, lo cual corresponde a un 0,2% del total de casos.

4.2 ANÁLISIS BIVARIAL

VARIABLES CUANTITATIVAS

En el cruce de variables cuatitativas, para medir la igualdad de medias partimos de la hipótesis nula ($H_{\circ}$) que los dos grupos tienen medias iguales en la variable de comparación y la hipótesis alternativa (H) que los dos grupos tienen medias que no son iguales en la variable en comparación.

Para verificar la hipótesis nula se utilizó la prueba estadística de T de student; a continuación se describe el cruce de variables, las que tienen diferencia significativa están resaltadas en negrita.

Tabla N° 4. Distribución de igualdad de medias de variables cuantitativas en pacientes sometidas a inseminación artificial intrauterina desde enero de 2006 a enero de 2017 en el Centro de Reproducción Humana - Clínica Infes.

	EMBARAZO	N	MEDIA	VALOR DE P
EDAD	POSITIVO	64	**31,38**	**0,000***
	NEGATIVO	423	**34,97**	
GROSOR ENDOMETRIAL	POSITIVO	64	**12,03**	**0,000***
	NEGATIVO	423	**6,95**	
NÚMERO DE CICLO	POSITIVO	64	**1,09**	0,544
	NEGATIVO	423	**1,13**	
FOLÍCULOS ESTIMULADOS	POSITIVO	64	2,28	0.821
	NEGATIVO	423	2,30	
CONCENTRACIÓN ESPERMÁTICA	POSITIVO	64	**120,84**	**0,002***
	NEGATIVO	423	**84,48**	
MOVILIDAD PROGRESIVA	POSITIVO	64	**64,98**	**0.000***
	NEGATIVO	423	**50,5**	
MORFOLOGÍA ESPERMÁTICA	POSITIVO	64	**4,28**	**0,000***
	NEGATIVO	423	**3,88**	
• Diferencia significativa				

Fuente: Departamento de Expedientes Clínicos Clínica Infes. Quito 2018

Realizado: Autores

EDAD Y PRUEBA DE EMBARAZO

La media de edad de las mujeres es 31,38 años con embarazo positivo y la media de edad es 34,97 con embarazo negativo. Los valores de la prueba: t = -8,002, gl = 121 y Sig. (Bilateral) = 0,000 (P<0,05), Con este valor de P se encuentra diferencia significativa y

las mujeres con resultado de embarazo positivo son en promedio de edad más jóvenes que las que tuvieron resultado negativo (P<0,05).

GROSOR ENDOMETRIAL Y PRUEBA DE EMBARAZO

La media de grosor endometrial de las mujeres es 12,03 mm con embarazo positivo y la media es 6,95 mm con embarazo negativo. Los valores de la prueba: t = 26,598, gl = 485 y Sig. (Bilateral) = 0,000 (P<0,05). Con este valor de P se rechaza la hipótesis nula es decir hay diferencia significativa en las medias de grosor endometrial de las mujeres inseminadas según resultado del embarazo.

CONCENTRACIÓN ESPERMÁTICA Y PRUEBA DE EMBARAZO

La media de concentración espermática es 120,84 millones por ml con embarazo positivo y la media es 84,48 millones por ml con embarazo negativo. Los valores de la prueba: t = 3,238, gl = 76,432 y Sig. (Bilateral) = 0,002 (P<0,05), Con este valor de P se rechaza la hipótesis nula es decir hay diferencia significativa en las medias de concentración de espermatozoides de las mujeres inseminadas según resultado del embarazo.

MOVILIDAD ESPERMÁTICA Y PRUEBA DE EMBARAZO

La media de movilidad progresiva es 64,98% con embarazo positivo y la media es 50,50% con embarazo negativo. Los valores de la prueba: t = 5,695, gl = 84,741 y Sig. (Bilateral) = 0,000 (P<0,05), Con este valor de P se encuentra diferencia significativa en las medias de movilidad progresiva de espermatozoides de las mujeres inseminadas según resultado del embarazo.

MORFOLOGÍA ESPERMÁTICA Y PRUEBA DE EMBARAZO

La morfología espermática media es 4,28% con embarazo positivo y 3,88% con embarazo negativo. Los valores de la prueba: t = 5,308, gl = 74,857 y Sig. (Bilateral) = 0,000 (P<0,05), Con este valor de P se encuentra diferencia significativa en las medias de morfología de espermatozoides de las mujeres inseminadas según resultado del embarazo.

VARIABLES CUALITATIVAS

En el análisis bivarial de las variables cualitativas se utiliza la prueba de independencia de Chi cuadrado (χ^2), partimos de la hipótesis nula ($H_\circ$) que las dos variables son independientes y se acepta o se rechaza la hipótesis ($H_\circ$) con un nivel de significación de

α= 0,05. Los valores de la prueba (χ^2, gl y P) serán valorados para indicar si son lo suficientemente consistentes para rechazar la H_0 y aceptar que existe una asociación entre las dos variables. En el análisis del tipo de inseminación artificial y resultado de embarazo se utiliza además la razón de prevalencia para medir asociación.

TIPO DE IAI Y EMBARAZO

Tabla N° 5. Relación entre el tipo de inseminación artificial y el resultado del embarazo medido en las pacientes sometidas a inseminación artificial intrauterina desde enero de 2006 a enero de 2017 en el Centro de Reproducción Humana - Clínica Infes.

TIPO IAI	EMBARAZO				TOTAL	
	POSITIVO		NEGATIVO			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
DONANTE	34	29,8%	80	70,2%	114	100%
ESPOSO	30	8,0%	343	92,0%	373	100%
TOTAL	64	13,1%	423	86,9%	487	100%

Fuente: Departamento de Expedientes Clínicos Clínica Infes Quito 2018

Realizado: Autores

Al relacionar el tipo de inseminación artificial con el resultado de embarazo obtenemos un total de 29,8 % de embarazos positivos con semen de donante y un 8% de embarazos positivos con semen del cónyuge, los datos presentan diferencias y son estadísticamente significativas al nivel de α = 0,05.

Razón de Prevalencia **(RP)** calculada tiene un valor de 2,8 (límites del 95% de confianza de: 2,74 - 3,804).

PATOLOGÍA MASCULINA Y EMBARAZO

Tabla N° 6. Relación entre la presencia de patología masculina y el resultado del embarazo medido en las pacientes sometidas a inseminación artificial intrauterina desde enero de 2006 a enero de 2017 en el Centro de Reproducción Humana - Clínica Infes.

PATOLOGÍA MASCULINA	EMBARAZO				TOTAL	
	POSITIVO		NEGATIVO			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
SI	32	16,5%	162	83,5%	194	100%
NO	32	10,9%	261	89,1%	293	100%
TOTAL	64	13,1%	423	86,9%	487	100%

Fuente: Departamento de ExpedientesCclínicos Clínica Infes Quito 2018

Realizado: Autores

Los porcentajes de embarazo positivo son, 16,5% con factor masculino presente y 10,9% con factor masculino ausente, aparentemente con diferencias importantes, pero no son estadísticamente significativas, la significación asintótica (bilateral) 0,075 es ≥ 0,05 entonces se acepta la hipótesis nula ($H_{\circ}$) que indica que son independientes.

PATOLOGÍA FEMENINA Y EMBARAZO

Tabla N° 7. Relación entre la presencia de patología femenina y el resultado del embarazo medido en las pacientes sometidas a inseminación artificial intrauterina desde enero de 2006 a enero de 2017 en el Centro de Reproducción Humana - Clínica Infes.

PATOLOGÍA FEMENINA	EMBARAZO				TOTAL	
	POSITIVO		NEGATIVO			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
SI	43	10,2%	377	89,8%	420	100%
NO	21	31,3%	46	68,7%	67	100%
TOTAL	64	13,1%	423	86,9%	487	100%

Fuente: Departamento de Expedientes Clínicos Clínica Infes Quito 2018

Realizado: Autores

Al relacionar la presencia de patología femenina con el resultado de embarazo observamos un 10,2% de pacientes embarazadas con factor femenino presente y un 31,3% con factor femenino ausente, existe diferencias y estas son estadísticamente significativas entre sí. Los valores de la prueba ($\chi^2 = 22,548$ gl = 1 y P = 0,000) son lo suficientemente consistentes para rechazar la $H_{\circ}$ y aceptar que existe una asociación entre las dos variables.

EDAD Y EMBARAZO

Tabla N° 8. Relación entre la edad y el resultado del embarazo medido en las pacientes sometidas a inseminación artificial intrauterina desde enero de 2006 a enero de 2017 en el Centro de Reproducción Humana - Clínica Infes.

EDAD	EMBARAZO				TOTAL	
	POSITIVO		NEGATIVO			
	Nº	**%**	**Nº**	**%**	**Nº**	**%**
MENOR 30A	12	**18,80%**	44	**10,40%**	56	11,50%
31 A 35 A	42	**65,60%**	190	**44,90%**	232	47,60%
36 A 40A	10	**15,60%**	127	**30,00%**	137	28,10%
MAYOR DE 40A	0	**0,00%**	62	**14,70%**	62	12,70%
TOTAL	64	100%	423	100%	487	100%

Fuente: Departamento de Expedientes Clínicos Clínica Infes Quito 2018

Realizado: Autores

Del total de embarazos el 18,8% se produjo en menores de 30 años, el 65,6% entre 31 a 35 años, el 15,6% entre 36 a 39 años y un 0% en mayores de 40%. Esto expresa que el 84,4% de embarazos se produjo en mujeres menores de 35 años y únicamente un 15,6% en mayores de 35 años, valores que presentan diferencias y son estadísticamente significativa entre sí.

Los valores de la prueba (χ^2 = 21,850 gl = 3 y P = 0,000) son lo suficientemente consistentes para rechazar la $H_{\circ}$ y aceptar que existe una asociación entre las dos variables.

GROSOR ENDOMETRIAL Y EMBARAZO

Tabla N° 9. Relación entre el grosor endometrial y el resultado del embarazo medido en las pacientes sometidas a inseminación artificial intrauterina desde enero de 2006 a enero de 2017 en el Centro de Reproducción Humana - Clínica Infes.

GROSOR ENDOMETRIAL	EMBARAZO				TOTAL	
	POSITIVO		NEGATIVO			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
MENOR DE 10mm	5	**7,80%**	421	**99,50%**	426	87,5%
11 A 15mm	59	**92,20%**	2	**0,50%**	61	12,5%
TOTAL	64	100%	423	100%	487	100%

Fuente: Departamento de Expedientes Clínicos Clínica Infes Quito 2018

Realizado: Autores

En el análisis cruzado del grosor endometrial con respecto al resultado del embarazo, obtenemos un porcentaje de embarazo de 7,8% con un endometrio menor o igual a 10 mm y, un porcentaje de embarazo de 92,2% con un grosor endometrial entre 11 a 15 mm, esto representa una diferencia y es estadísticamente significativa.

Los valores de la prueba (χ^2 = 426,764 gl = 1 y P = 0,000) son lo suficientemente consistentes para rechazar la $H_{\circ}$ y aceptar que existe una asociación entre las dos variables.

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

El éxito de la inseminación artificial intrauterina se relacionó directamente con las variables estudiadas, la mayor asociación se encontró con factores como la edad, espesor endometrial, patologías femeninas asociadas y los parámetros espermáticos del varón. Globalmente el éxito de un tratamiento de reproducción humana asistida se evalúa mediante las tasas de embarazo por ciclo, siendo un indicador fiable y contínuamente utilizado.

La tasa de embarazo global por ciclo obtenida con inseminación artificial intrauterina en el presente estudio es de 13,1%, diferenciado en tasas individuales tenemos que con inseminación artificial homóloga la tasa de embarazo por ciclo es del 8% y con inseminación artificial heteróloga del 29.8%. El Instituto Valeciano de Infertilidad (IVI) en el año 2017, publicó una tasa de embarazo global por ciclo de 28,5%, discriminando una tasa de embarazo por ciclo con inseminación artificial homóloga del 16% y con inseminación artificial heteróloga del 25%, con estos datos podemos apreciar que el presente estudio obtuvo una tasa de embarazo global por ciclo similar a la de IVI, una tasa de embarazo por ciclo con inseminación artificial homóloga menor a la reportada y una tasa de embarazo por ciclo con inseminación artificial heteróloga mayor a la registrada (IVI, 2017). Probablemente la disminución en la tasa de embarazo por ciclo con inseminación artificial homóloga en este estudio es el resultado de la inclusión de varones con un análisis espermático incompleto, resaltando la ausencia de la valoración del número de espermatozoides móviles postcapacitación espermática. Mientras que el aumento de la tasa de embarazo con inseminación artificial heteróloga puede ser consecuencia de la selección sólo de donantes idóneos.

Al tratar los factores femeninos en el presente estudio evidenciamos datos que confirman la influencia que tiene la edad en la fertilidad. A nivel mundial la edad límite recomendada para pacientes sometidas a inseminación artificial intrauterina está entre 35 y 38 años (ASRM 2017). La media de edad de las mujeres en el presente estudio con un embarazo positivo es de 31,38 años, siendo esta la edad ideal para intentar esta técnica, pero al alcanzar 34,97 años el éxito de embarazo disminuye considerablemente. De las mujeres con un embarazo positivo, el 84,4% tienen una edad menor o igual a 35 años. Estos datos concuerdan con la literatura mundial, estableciendo la edad idónea para la técnica debajo

de los 35 años, considerando a la edad como un factor inversamente proporcional a la capacidad reproductiva de la mujer (Haebe J, Et al. 2011.)

Otro factor relacionado con el éxito del embarazo es el espesor endometrial, existe como referencia una mayor tasa de embarazo con un espesor endometrial mayor de 11 mm (Gongora, 2004). La media del espesor endometrial de las mujeres en el presente estudio con un embarazo positivo es de 12,3 mm, pero al disminuir a 6,95 mm el éxito de embarazo desciende marcadamente. De las mujeres con embarazo positivo, el 92,2% presentó un endometrio entre 11-15 mm. Estos valores expresan la relación directa entre el espesor endometrial, su receptibilidad y su interacción con el embrión.

Respecto al estudio del varón, dentro de los factores pronósticos más relevantes, se encuentran la morfología espermática (criterios estrictos de Kruger) y el número de espermatozoides móviles postcapacitación (REM). La literatura a nivel mundial claramente indica que para la inseminación artificial intrauterina la morfología espermática debe ser igual o mayor de 4%, así como el nivel umbral del número de espermatozoides móviles postcapacitación debe ser de 3×10^6 espermatozoides (Martinez, Gil, 2012). En este estudio el porcentaje de morfología espermática normal mínimo recomendado para intentar una inseminación artificial intrauterina es 4%, por debajo de este punto de corte se evidencia un creciente fracaso, haciendo el uso de la técnica inaceptable.

Con relación a la infertilidad de origen femenino, la bibliografía mundial indica que las principales patologías asociadas al fracaso son la endometriosis y el factor ovárico no relacionado con la ovulación (Iñarra, 2015). En este estudio la segunda causa de infertilidad de origen femenino es la endometriosis, justificando en parte la baja tasa de embarazo por ciclo en el caso de IAH.

En referencia al componente masculino como causa de infertilidad, los factores asociados al fracaso se presentan tanto a nivel pretesticular, testicular y postesticular, afectando en la morfología y la motilidad espermática. De forma universal la principal causa es el varicocele (Huidobro, 2015). En este estudio la azoospermia es la principal alteración espermática, la cual puede estar relacionada con el varicocele.

Las principales limitaciones de este estudio fueron que no se tiene información exacta de la causa de las alteraciones en la calidad espermática, además que en años anteriores no se realizaba capacitación espermática que valore el recuento de espermatozoides móviles,

tampoco existe un recuento de folículos antrales ni valoración de hormona antimuleriana que confirmen la existencia de reserva ovárica previo a la estimulación.

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES

1. La tasa global por ciclo de embarazo en las pacientes sometidas a IAI del presente estudio es similar a la reportada mundialmente.
2. La tasa de embarazo por ciclo con IAH es inferior a la obtenida con IAD.
3. Las mujeres inseminadas con semen de donante tienen 2.8 posibilidades más de tener éxito que las inseminadas con semen de esposo.
4. Las dos principales patologías asociadas con el origen de la infertilidad femenina fueron el síndrome de ovario poliquístico y la endometriosis.
5. Las dos principales causas de infertilidad de origen masculino fueron la azoospermia y la teratozoospermia.
6. Los principales factores relacionados con el éxito de la IAI fueron: edad (menor de 35 años), inseminación con semen de donante, buena movilidad espermática y el porcentaje de morfología espermática normal.
7. Los principales factores relacionados con el fracaso de la IAI fueron: edad femenina avanzada (mayor de 38 años), presencia de patología femenina acompañante (endometriosis y síndrome de ovario poliquístico) y, menor espesor endometrial el día de la inseminación.

6.2 RECOMENDACIONES

1. Según los resultados no se aconseja intentar una inseminación artificial homóloga cuando la morfología espermática se encuentra por debajo del límite recomendado.
2. Se sugiere iniciar el estudio de infertilidad en aquellas mujeres menores de 35 años que no han logrado concebir en un año de relaciones sexuales sin protección y, en mujeres mayores de 35 años que no ha logrado concebir luego de 6 meses de relaciones sexuales sin protección.
3. De acuerdo con los porcentajes calculados se recomienda la inseminación artificial intrauterina en mujeres no mayores de 35 años de edad sin contraindicaciones para la técnica.
4. Se identificó como punto cardinal implementar en el estudio del hombre la valoración del número de espermatozoides móviles postcapacitación.

5. Según los datos del estudio se considera fundamental la consejería sobre la fuerte relación que existe entre pacientes que padecen SOP o endometriosis y la infertilidad, ya que dichas pacientes tienen alto riesgo de necesitar alguna intervención médica que les permita embarazar.
6. El grado de variabilidad entre pacientes hace difícil tener protocolos universales, por esto se sugiere elaborar un esquema individualizado para cada paciente, enfocado principalmente en su edad, morfología espermática normal y comorbilidades.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sánchez, I., Amoros, D., Lucco, F., González, S., Ballesteros, A. y Pellicer, A. (2012). Inseminación artificial conyugal. En J. Remohí, J. Bellver, R. Matorras, A. Ballesteros & A. Pellicer (Eds.), Manual práctico de esterilidad y reproducción humana (pp 317-32). Madrid, España: Médica Panamericana.

2. Rabadan, S., Pacheco, A. (2012). Inseminación artificial con semen de donante. En J. Remohí, J. Bellver, R. Matorras, A. Ballesteros & A. Pellicer (Eds.), Manual práctico de esterilidad y reproducción humana (pp 333-40). Madrid, España: Médica Panamericana.

3. Buxaderas, R., y Coloreu, B. (2009). Inseminación artificial conyugal. En J. Bajo & B. Coroleu (Eds.), Fundamentos en reproducción (pp 211-14). Madrid, España: Médica Panamericana.

4. Caballero, P., y Núñez, R. (2009). Inseminación artificial con semen de donante. En J. Bajo & B. Coroleu (Eds.), Fundamentos en reproducción (pp 215-22). Madrid, España: Médica Panamericana.

5. Jansen, C., Elisen, M., Leenstra, C., Kaaijk E., van Stralen K., y Verhoeve H. (2017). Longer time interval between semen processing and intrauterine insemination does not affect pregnancy outcome. Fertility Esterility, 108(5), 764-69.

6. Danhof, N., van Wely, M., Koks, C., Gianotten, J., de Bruin, J., Cohlen, B., van der Ham, D., Klijn, N., van Hooff, M., Broekmans, F., Fleischer, K., Janssen, C., Rijn van Weert, J., van Disseldorp, J., Twisk, M., Traas, M., Verberg, M., Pelinck, M., Visser, J., Perquin, D., Boks, D., Verhoeve, H., van Heteren, C., Mol, B., Repping, S., van der Veen, F., Mochtar, M. (2017). The SUPER study: protocol for a ramdomised-controlled trial compared follicle-stimulating hormone and clomiphene citrate for ovarian stimulation in intrauterine insemination. British Medical Journal, 7(5), 1-6.

7. Luke, B. (2017). Pregnancy and birth outcomes in couples with infertility with and without assisted reproductive technology: with an emphasis on US

population-based studies. American Journal of Obstetrics & Ginecology, 217(3), 270-81.

8. Luke, B., Gopal, D., Cabral, H., Stern, J., y Diop, J. (2017). Pregnancy, birth, and infant outcomes by maternal fertility status: the Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technology. American Journal of Obstetrics & Ginecology, 217(3), 327.

9. Hurley, E., y DeFranco, E. (2017) Influence of paternal age on perinatal outcomes. *American Journal of Obstetrics & Ginecology, 217*(5), 566.e1-6.

10. Khalil MR, Rasmussen PE, Erb K, et al: Homologous intrauterine insemination. An evaluation of prognostic factors based on a review of 2473 cycles. Acta Obstet Gynecol Scand 80:74–81, 2011.

11. Gaskins, A., Afeiche, M., Hauser, H., Williams, P., Gillman, M., Tanrikut, C., Petrozza, J., Chavarro, J. (2015). Paternal physical and sedentary activities in relation to semen quality and reproductive outcomes among couples from a fertility center. Human Reproduction, 29(11), 2575-82.

12. Chaabane, S., Sheehy, O., Monnier, P., Bissonnette, F., MD, Trasler, J., Fraser, W., Bérard, A. (2015). Association between ovarian stimulators with or without intrauterine insemination, and assisted reproductive technologies on multiple births. American Journal of Obstetrics & Ginecology, 213(4), 511.e1-14.

13. Behl, E., Abuzeid, O., Buikema, T., Kazzi, G., Murphy, J., Abuzeid, M., y Ashraf, M. (2015). Incidence of preterm birth with primary infertility, normal uterine cavity and subsequent singleton gestation conceived spontaneously, via intrauterine insemination, or in vitro fertilization. American Journal of Obstetrics & Ginecology, 212(1), 140.

14. López, V. (2012). Reflexiones sobre el estado actual de la inseminación intrauterina conyugal. Revista Iberoamericana de Fertilidad Humana, 29(1), 14-27.

15. Matorras R, Hernández J (Eds). Estudio básico de esterilidad. En: Estudio y tratamiento de la pareja estéril. Recomendaciones de la SEF, con la colaboración de ASEBIR, SEC y Asociación Española de Andrología. Adalia, Madrid 2007.

16. Levy R, Tardy JC, Bourlet T, Cordonier H, Mion F, Lornage J et al. Transmission risk of hepatitis C virus in assisted reproductive techiques. HumReprod 2000; 15: 810-6.

17. Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C.Withdarwn: Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. Cochrane Database Syst Rev. 2011 13; (4):CD001056.

18. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. Hum Reprod Update. 2010; 16 (3):231-45.

19. NICE guidelines.Fertility Assessment and Treatment for People with Fertility Problems. London: RCOG Press; 2013.

20. SOGC Clinical Practice Guideline. Advanced Reproductive age and fertility. JObstetGynaecolCan 2011; 269: 1165-1174.

21. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM). Diagnostic valuation of the infertility female: a committee opinion. FertilSteril 2012; 98: 302-307.

22. Tal R, Tal O, Seifer B, Seifer D. Antimüllerian hormone as predictor of implantation and clinical pregnancy after assisted conception: a systematic review and meta-analysis. FertilSteril 2015; 103 (1): 119- 130.

23. Yarde F, Voorhuis M, Dólleman M, Knauff E, Eijkemans M, Broekmans F. Antimüllerian hormone as predictor of reproductive outcome in subfertile

women with elevated basal follicle-stimulating hormone levels: a follow-up study. FertilSteril 2013; 100 (3): 831-838.

24. Prediction of an excessive response in in vitro fertilization from patientcharacteristics and ovarian reservetests and comparison in subgroups: an individual patient datameta-analysis. FertilSteril 2013; 100 (2): 420- 429.

25. American College of Obstetrician and Gynecologists. Ovarian reserve testing. A committee opinion No. 618. Obstet Gynecol 2015; 125: 268-73.

26. Broer SL, Broekmans FJ, Laven JS, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. Hum Reprod Update 2014; 20: 688-701.

27. Broer SL, Dolleman M, Opmeer BC, Fauser BC, Mol BW, Broekmans FJ. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. Hum Reprod Update 2011; 17: 46-54.

28. Depmann M, Faddy MJ, van der Schouw YT, Peeters PH, Broer SL, Kelsey TW, Nelson SM, Broekmans FJ. The relation between variation in size of the primordial follicle pool and age at natural menopause. J Clin Endocrinol Metab 2015; 1298.

29. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of antimüllerian hormone in women. Hum Reprod Update 2014; 20: 370-85.

30. Dunlop CE, Anderson RA. Uses of anti-Müllerian hormone (AMH) measurement before and after cancer treatment in women. Maturitas 2015; 80: 245-50.

31. Gheorghisan-Galeteanu AA, Hinescu ME, Enciu AM. Ovarian adult stem cells: hope or pitfall? J Ovarian Res 2014; 7: 71.

32. Hvidman HW, Petersen KB, Larsen EC, Macklon KT, Pinborg A, Andersen AN. Individual fertility assessment and pro-fertility counselling; should this be offered to women and men of reproductive age? Human Reprod 2015; 30: 9-15.

33. Iwase A, Nakamura T, Nahakara T, Goto M, Kikkawa F. Assessment of ovarian reserve using anti-Müllerian hormone levels in benign gynecologic conditions and surgical interventions: a systematic narrative review. Reprod Biol Endocrinol 2014; 12: 125.

34. La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. Hum Reprod Update 2014; 20: 124-140.

35. Muzii L, Di Tucci C, Di Feliciantonio M, Marchetti C, Perniola G, Panici PB. The effect of surgery for endometrioma on ovarian reserve evaluated by antra follicle count: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod 2014; 29: 2190-8.

36. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinión. Fertil Steril 2015; 103: e9-e17.

37. Tremellen K, Savulescu J. Ovarian reserve screening: a scientific and ethical analysis. Hum Reprod 2014; 29: 2606-14.

38. Estadistica Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI, 2017).

39. Pérez, E. (Ed). (2011). Atención Integral de la Infertilidad, México DF, México: Medica Panamericana.

40. Encuesta Nacional de Salud, Salud Reproductiva y Nutrición (ENSANUT, 2012).
41. Instituto Nacional de Estadíastica y Censo (INEC, 2017).
42. Mackenna, A. (2013). Clasificación de las causas de infertilidad. En Mackenna, A. (Ed.), Reproducción humana e infertilidad (213-215). Santiago, Chile: Mediterráneo Ltda.
43. Bustos, E, Torres, L.(2013). Fisiología del eje hipotálamo-hipófisis-testículo. En: Mackenna, A. (Ed.), Reproducción humana e infertilidad (51-57). Santiago, Chile: Mediterráneo Ltda.
44. Horta, F. (2013). Gametogénesis. En: Mackenna, A. (Ed.), Reproducción humana e infertilidad (77-83). Santiago, Chile: Mediterráneo Ltda.
45. Vega, M, Vantman, D. (2013). Fisiología del eje hipotálamo-hipófisis-ovario y la conexión suprearrenal. En: Mackenna, A. (Ed.), Reproducción humana e infertilidad (61-73). Santiago, Chile: Mediterráneo Ltda.
46. Croxatto, H. (2013). Transporte de gametos, fecundación, desarrollo preimlantacional y transporte embrionario. En: Mackenna, A. (Ed.), Reproducción humana e infertilidad (85-89). Santiago, Chile: Mediterráneo Ltda.
47. Troncoso, C, Valbuena, D, Simón C. (2013). Implantación embrionaria. En: Mackenna, A. (Ed.), Reproducción humana e infertilidad (92-95). Santiago, Chile: Mediterráneo Ltda.
48. Matorras, R., Crisol, L., Ferrando M. (2012). Epidemiología de la esterilidad. En: Remohí, J., Bellver, J., Matorras, R., Ballesteros, A., Pellicer, A. (Ed.), Manual práctico de esterilidad y reproducción humana (5-11). Madrid, España: Médica Panamericana.
49. Ballesteros, A., Izquierdo, A., Casas, B., Castillón, G., (2012). Estudio de la pareja estéril. En: Remohí, J., Bellver, J., Matorras, R., Ballesteros, A., Pellicer, A. (Ed.), Manual práctico de esterilidad y reproducción humana (25-33). Madrid, España: Médica Panamericana.
50. Quartim, C., Melo, M., Reis, S., (2012). Estilo de viday ambiente. En: Remohí, J., Bellver, J., Matorras, R., Ballesteros, A., Pellicer, A. (Ed.), Manual práctico de esterilidad y reproducción humana (13-19). Madrid, España: Médica Panamericana.

51. Martínez, J., Gil, M., (2012). Valoración del semen. En: Remohí, J., Bellver, J., Matorras, R., Ballesteros, A., Pellicer, A. (Ed.), Manual práctico de esterilidad y reproducción humana (39-44). Madrid, España: Médica Panamericana.
52. Barbazán, M. (2015). Embarazo múltiple. En: En: Matorras, R., Remohí, J. (Ed), Casos Clínicos de Reproducción Asistida e Infertilidad (408-411). Madrid, España: Médica Panamericana, S.A.
53. González, S., Izquierdo, A., Lucco, F., Ballesteros, A., (2015). Estudio básico. En: Matorras, R., Remohí, J. (Ed), Casos Clínicos de Reproducción Asistida e Infertilidad (1-3). Madrid, España: Médica Panamericana, S.A.
54. Burgos, J. (2015). Reducción embrionaria. En: Matorras, R., Remohí, J. (Ed), Casos Clínicos de Reproducción Asistida e Infertilidad (412-414). Madrid, España: Médica Panamericana, S.A.
55. Ramón, O., (2015). Duración de la infertilidad. En: Matorras, R., Remohí, J. (Ed), Casos Clínicos de Reproducción Asistida e Infertilidad (26-28). Madrid, España: Médica Panamericana, S.A.
56. Maqueda, A., Brassesco, M., Escasa frecuencia coital. (2015). En: Matorras, R., Remohí, J. (Ed), Casos Clínicos de Reproducción Asistida e Infertilidad (19-20). Madrid, España: Médica Panamericana, S.A.
57. Balmori, C., Valoración andrológica. (2012). En: Remohí, J., Bellver, J., Matorras, R., Ballesteros, A., Pellicer, A. (Ed.), Manual práctico de esterilidad y reproducción humana (47-54). Madrid, España: Médica Panamericana.
58. Robles, A., Carreras, R., Checa, M., (2015). Hormona antimulleriana. En: Matorras, R., Remohí, J. (Ed), Casos Clínicos de Reproducción Asistida e Infertilidad (19-20). Madrid, España: Médica Panamericana, S.A.
59. Labarta, E., (2015). Escasos folículos antrales. En: Matorras, R., Remohí, J. (Ed), Casos Clínicos de Reproducción Asistida e Infertilidad (122-124). Madrid, España: Médica Panamericana, S.A.
60. Nadal, J., (2015). Pruebas de esfuerzo. En: Matorras, R., Remohí, J. (Ed), Casos Clínicos de Reproducción Asistida e Infertilidad (109-111). Madrid, España: Médica Panamericana, S.A.
61. Martínez-Cañavate, M., Quea, G., Matorras, R., (2015). Factor tubárico distal. En: Matorras, R., Remohí, J. (Ed), Casos Clínicos de Reproducción Asistida e Infertilidad (196-198). Madrid, España: Médica Panamericana, S.A.

62. Iglesias, C., Puente, J., Requena A., (2015). Sindrome de ovario poliquístico. En: Matorras, R., Remohí, J. (Ed), Casos Clínicos de Reproducción Asistida e Infertilidad (117-119). Madrid, España: Médica Panamericana, S.A.
63. Villasante, S., (2015). Endometriosis I-II. En: Matorras, R., Remohí, J. (Ed), Casos Clínicos de Reproducción Asistida e Infertilidad (151-154). Madrid, España: Médica Panamericana, S.A.
64. Mackenna, A. (2013). Inseminación intrauterina. En Mackenna, A. (Ed.), Reproducción humana e infertilidad (400-403). Santiago, Chile: Mediterráneo Ltda.
65. Huidobro, C., (2013). Infertilidad masculina. En: Mackenna, A. (Ed.), Reproducción humana e infertilidad (219-227). Santiago, Chile: Mediterráneo Ltda.
66. Castells, I., Ferrando, M., (2015). Inseminación artificial homóloga. En: Matorras, R., Remohí, J. (Ed), Casos Clínicos de Reproducción Asistida e Infertilidad (343-346). Madrid, España: Médica Panamericana, S.A.
67. Iñarra, J., (2015). Antecedente de hiperrespuesta. En: Matorras, R., Remohí, J. (Ed), Casos Clínicos de Reproducción Asistida e Infertilidad (353-355). Madrid, España: Médica Panamericana, S.A.
68. Speroff, L., Fritz, M., (2006). Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad. Barcelona, España: Wolters Kluwer Health.
69. Speroff, L., Fritz, M., (2006). Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad. Barcelona, España: Wolters Kluwer Health.
70. Menken, J., Trussell, J., Larsen, U., (1986), Age and infertility. Science. 233:1389-94
71. Hendershot, G., Pratt, W., (1982). Infertility and age: An unresolved issue. Fam Plan Perspect. 14:287-9.
72. Calaf, J., Espinós, J., Targa, C., (2009). Regulación neuroendocina de la función gonadal esteroidogenesis. En: Bajo, J., Coroleu, L. (Ed), Fundamentos de la Reproducción (13-21). Madrid, España: Médica Panamericana.
73. Fábregues, F., Balasch, J., (2009). Foliculogénesis. Papel de la FSH y LH. En: Bajo, J., Coroleu, L. (Ed), Fundamentos de la Reproducción (23-27). Madrid, España: Médica Panamericana.
74. Zapardiel, I., De la Fuente-Valero, J., Bajo, J., (2009). Desarrollo mulleriano. Ciclo endometrial, cervical y tubárico. En: Bajo, J., Coroleu, L. (Ed),

Fundamentos de la Reproducción (29-35). Madrid, España: Médica Panamericana.

75. Hernández, E., Nieto, M., Gómez-Palomares, J., (2009). Fecundación en implantación. En: Bajo, J., Coroleu, L. (Ed), Fundamentos de la Reproducción (36-40). Madrid, España: Médica Panamericana.
76. Badajoz, V., Delgado, J., Bajo, M., (2009). Factor masculino. Estudio del varón esteril. En: Bajo, J., Coroleu, L. (Ed), Fundamentos de la Reproducción (57-66). Madrid, España: Médica Panamericana.
77. Bruna, I., Coroleu, B., Bajo, J., (2009). Estudio protocolizado de la pareja estéril. En: Bajo, J., Coroleu, L. (Ed), Fundamentos de la Reproducción (48-55). Madrid, España: Médica Panamericana.
78. Castillón, G., Rabadan, S., Cerrillo, M., Peñarubia, J., Royo, P., Noguera, C., (2018). Valoración de la función y de la reserva ovárica. En: Remohí, J., Bellver, J., Ferrando, M., Requena, A., Pellicer, A. (Ed), Manual práctico de esterilidad y reproducción humana *Aspectos clínicos* (241-252). Madrid, España: Médica Panamericana.
79. Gómez-García, B., Bajo, J., Coroleu, B. (2009). Monitorización ultrasonográfica del ciclo ovárico. En: Bajo, J., Coroleu, L. (Ed), Fundamentos de la Reproducción (78-86). Madrid, España: Médica Panamericana.
80. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2015). Diagnostic evaluation of the infertile female: a comittee opinión. Fertil Steril. e44-48.
81. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2015) Diagnostic evaluation of the infertile male: a comittee opinión. Fertil Steril. e1-6.
82. Mackenna, A., Hitschfeld, B., (2010). Inseminación intrauterina. Revista Médica Clínica las Condes. 21(3)433-439.
83. Peñarrubia, J., (2015). Hiperestimulación. En: Matorras, R., Remohí, J. (Ed), Casos Clínicos de Reproducción Asistida e Infertilidad (397-400). Madrid, España: Médica Panamericana, S.A.
84. Ballesteros, A., Izquierdo, A., Pozzobon, X., Santamaría, X., (2015). Hiperestimulación crítica. En: Matorras, R., Remohí, J. (Ed), Casos Clínicos de Reproducción Asistida e Infertilidad (401-404). Madrid, España: Médica Panamericana, S.A.

85. Álvarez, C., (2015). Ascitis en hiperestimulación. En: Matorras, R., Remohí, J. (Ed), Casos Clínicos de Reproducción Asistida e Infertilidad (405-407). Madrid, España: Médica Panamericana, S.A.
86. Boivin, J., Bunting, L., Collins, J., Nygren, K., (2007). International Estimates of Infertility Prevalence and Treatment-Seeking: Potential Need and Demand for Infertility Medical Care. Human Reproduction 22(6):1506-12.
87. Schwartz D, Mayaux MJ. (1982). Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. Federation CECOS. New England Journal of Medicine. 306(7):404-6.
88. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2017). The International Glossary on Infertility and Fertility Care. Fertil Steril. 108(3)393-406.
89. Verdú, V., Villafañez, V., Lucas, V., (2014). Estudios Ultrasonográficos Diagnósticos y de Control en los Ciclos en Reproducción Asistida. Guías de práctica clínica. Sociedad Española de Fertilidad-Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. (1-24).
90. Vanhauwaert, P., Magendzo, A., (2013). Estimulación de la ovulación para reproducción médicamente asistida de baja complejidad. En: Mackenna, A. (Ed.), Reproducción humana e infertilidad (389-397). Santiago, Chile: Mediterráneo Ltda.
91. Peek, J., Godfrey B., Matthews, C., (1984). Estimation of fertility and fecundity in women receiving artificial insemination by donor semen and in normal fertile women. British Journal of Obstetrics and Gynaecologyst. 91(10):1019-24.
92. Mackenna, A., (2013). Inseminación intrauterina. En: Mackenna, A. (Ed.), Reproducción humana e infertilidad (400-403). Santiago, Chile: Mediterráneo Ltda.

(400-403)

93. Mahana, D., (2013). Enfermedades endocrinológicas y metabólicas e infertilidad. En: Mackenna, A. (Ed.), Reproducción humana e infertilidad (259-266). Santiago, Chile: Mediterráneo Ltda.
94. Martínez-Cañavate, M., Quea, G. (2015). Hidrosálpinx. En: Matorras, R., Remohí, J. (Ed), Casos Clínicos de Reproducción Asistida e Infertilidad (369-371). Madrid, España: Médica Panamericana, S.A.

95. De la Fuente, L., Izquierdo, M., (2015). Endometriosis. En: Matorras, R., Remohí, J. (Ed), Casos Clínicos de Reproducción Asistida e Infertilidad (310-315). Madrid, España: Médica Panamericana, S.A.

96. Bermejo, C., Bajo, J., Mercé, L., (2009). Ultrasonografía del útero en reproducción. En: Bajo, J., Coroleu, L. (Ed), Fundamentos de la Reproducción (88-108). Madrid, España: Médica Panamericana.

ANEXO 1

TASA DE EMBARAZO POR INSEMINACIÓN ARTIFICIAL INTRAUTERINA (IAI) Y LOS PRINCIPALES FACTORES RELACIONADOS CON SU ÉXITO O FRACASO DESDE ENERO DE 2006 A ENERO DE 2017 EN EL CENTRO DE REPRODUCCIÓN HUMANA-CLINICA INFES

Herramienta de Recolección de Datos

IDENTIFICACIÓN DEL CASO

1. Número de formulario: | | | |

2. Número de historia clínica: | | | |

3. Año de realización: | 2 | 0 | | |

DATOS DEMOGRÁFICOS

4. Edad: | | |

5. Fórmula obstétrica: | G | | P | | A | | C | | E | |

6. Nivel de instrucción:
   1. Analfabeto
   2. Primaria
   3. Secundaria
   4. Superior

7. Estado civil:
   1. Soltero
   2. Casado
   3. Viudo
   4. Divorciado
   5. Unión de hecho

8. Etnia:
   1. Mestizo
   2. Afroecuatoriano
   3. Indígena
   4. Blanco

DATOS IAI

9. Prueba de embarazo:

Positivo	
Negativo	

10. Número de ciclo de IAI: | | |

14. Grosor endometrial

Menor de 5 mm	
Entre 5 a 10 mm	
Mayor de 10 mm	

11. Recuento de folículos antrales estimulados: | |

13: Esquema de inducción de ovulación utilizado:

FSH/LH urinaria + citrato de clomifeno + HCG	
FSH/LH recombinante + citrato de clomifeno + HCG	

TIPO DE INSEMINACIÓN ARTIFICIAL INTRAUTERINA

14. Tipo de IAI

1. Del esposo o homóloga
2. De donante o heteróloga

FACTORES MASCULINOS

15**.** Número de espermatozoides por eyaculación contados en millones

1. Menos de 40 Millones
2. Mayor o Igual a 40 Millones

16. Porcentaje de motilidad progresiva espermática

1. Menos de 32%
2. Mayor o Igual a 32%

17. Porcentaje de morfología espermática normal

1. Menos del 4%
2. Mayor o Igual al 4%

18. Factor masculino asociado

1. Varicocele
2. Hidrocele
3. Trauma testicular
4. Idiopático

FACTORES FEMENINOS

19. Factor femenino asociado

1. Endometriosis
2. Síndrome de ovario poliquístico
3. Hipotiroidismo
4. Idiopático

COMPLICACIONES

20. Complicaciones

1. Síndrome de hiperestimulación ovárica
2. Embarazo ectópico
3. Embarazo múltiple
4. Ninguna