

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA**



**“FRECUENCIA DEL LOGRO DE EMBARAZO EN PACIENTES CON
INFERTILIDAD DERIVADAS A TERAPÉUTICA DE ALTA
COMPLEJIDAD (FERTILIZACIÓN ASISTIDA), ATENDIDAS EN LA
CLÍNICA INFES EN EL PERÍODO DE AGOSTO DE 2013 A AGOSTO
DE 2016”**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO
CIRUJANO**

**VERÓNICA PAMELA SÁNCHEZ GUERRERO
GABRIELA XIMENA VASCO VITERI**

DIRECTOR: Dr. EDISON CHAVES

QUITO, 2017

“Porque nadie puede saber por ti. Nadie puede crecer por ti. Nadie puede buscar por ti.
Nadie puede hacer por ti lo que tú mismo debes hacer. La existencia no admite
representantes.”

(Jorge Bucay)

“La vida es una especie de bicicleta. Si quieres mantener el equilibrio, pedalea hacia
delante”

(Albert Einstein.)

A mis padres Alfonso y Ximena

A mi esposo Juan, a mi hijo Joaquín

A mis hermanos Daniel Y Daniela

A mis sobrinos Matías, Julián

A mis abuelos Guillermo, Dolores

Por su apoyo incondicional en este gran sueño.

Gabriela Vasco Viteri

“Nuestra recompensa se encuentra en el esfuerzo total y no en el resultado. Un esfuerzo total es una victoria completa” (Mahatma Gandhi).

*“Donde quiera que se ame el arte de la medicina, se ama también a la humanidad”
(Platón).*

A mi padre Damián y a mi madre Sonia por darme la vida y guiarme en ella.

Para mi ángel que cuida de mi en la tierra Camila.

Para mi ángel que cuida de mi en el cielo Esteban.

Para mi abuelita Libia por siempre darme la fortaleza.

A toda mi familia por el apoyo.

Verónica Pamela Sánchez

AGRADECIMIENTOS

A mis padres porque siempre apoyaron mi sueño, por su amor incondicional, aunque ahora ya no te tenga papi esto es por ti porque gracias a tu dedicación y esfuerzo ahora puedo ver lo importante que es la educación el formarnos día a día, no me cansare de luchar por mis sueños, ahora solo me queda mirar al cielo y pensar que estas orgulloso de mi.

A mi madre, mi mejor amiga, con quien siempre puedo contar en todo momento gracias por todo tu amor y entrega, siempre apoyando nuestras decisiones, por siempre estar ahí para mí.

Para mi Joaquín por quien me levanto cada día y sé que eres mi fuerza, mi impulso a seguir adelante y seguiré preparándome para que te sientas orgulloso de tu mami.

A mi esposo gracias por ser ese apoyo incondicional en toda mi carrera, por siempre alentarme a seguir adelante, por estar a mi lado en los momentos más duros y gracias por mi hermoso hijo, por nuestra hermosa familia chiquita.

A mis hermanos compañeros de vida, con quienes he compartido éxitos y fracasos, que hemos enfrentado el dolor más grande, juntos y así estaremos siempre los tres para todo.

A mis abuelos, porque de ustedes aprendo cada día, su amor, su fortaleza por salir adelante solo hace que me esfuerce cada día y agradezca la familia que tengo.

A mis amigos y amigas con quienes he compartido este hermoso camino, porque es la familia que uno escoge, por ser parte de este sueño.

Al Dr. Edison Chaves, al Dr. Alfredo Proaño por sus conocimientos a lo largo de esta carrera, su apoyo y tiempo en esta investigación y a la Dra. Ruth Jimbo por guiarnos y ayudarnos en la realización de esta investigación, Ana María Troya por sus conocimientos impartidos, su tiempo y colaboración en nuestra investigación.

¡Infinitas Gracias!

Gabriela Vasco Viteri

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer en primer lugar a Dios por permitirme seguir viva, y permitirme cumplir mi más grande sueño, a pesar de las caídas y obstáculos.

A mi padre Damián por su sacrificio inmenso, su amor infinito y su entrega. Gracias por nunca dejar de creer en mí y ser mi guía. En ningún momento saldrá de mi mente todo el esfuerzo que puso para mi formación profesional y espiritual.

A mi madre Sonia por su desvelo, su amor, y su cuidado, que han hecho de mí la persona que ahora soy. Gracias por ser mi ejemplo a seguir.

A mi hermana Camila, por ser la alegría y el motivo para levantarme con más fuerza todos los días, y constituir uno de los cimientos más grandes que me mantuvo en la lucha.

A mi hermano Esteban que desde el cielo me cuida y espero se sienta muy orgulloso de mí.

A mi abuelita Libia, por cada día inculcarnos valores y principios que han permanecido en mí desde niña y enseñarme que la dedicación, la solidaridad, la humildad, y la sencillez siempre prevalecen a pesar de que lleguemos alto.

A mis tíos y primos porque siempre estuvieron conmigo en las buenas y en las malas, y crecieron a mi lado superando toda tormenta y festejando cada triunfo.

Agradezco infinitamente a la Facultad de Medicina de la Universidad Católica del Ecuador por siempre brindarme innumerables herramientas y fuentes de conocimiento para hacer de mi vida profesional un camino de éxito, benevolencia y perseverancia. En especial a los

Doctores: Ana María Troya, Edison Chaves, Ruth Jimbo y Alfredo Proaño por su colaboración proactiva en la culminación de nuestra investigación.

¡Muchas gracias!

Verónica Pamela Sánchez

RESUMEN

La presente investigación se realizó con el propósito de determinar la frecuencia del logro de embarazo en pacientes con infertilidad femenina y que son referidas a terapéutica de alta complejidad (Fertilización Asistida), atendidas en la Clínica “INFES” de la ciudad de Quito, en el periodo de agosto de 2013 a agosto de 2016.

El estudio fue de tipo descriptivo, retrospectivo, no experimental, transversal, con una muestra de 118 pacientes, las variables que se midieron son: como variable dependiente logro de embarazo e independientes: edad, factores determinantes de infertilidad femenina para terapéuticas de alta complejidad, tiempo en el que se concibe el embarazo, paridad, terapia coadyuvante para el mantenimiento del embarazo, número de embriones implantados y factor masculino.

Se encontró que la frecuencia del logro de embarazo en pacientes con tratamiento de infertilidad femenina de alta complejidad es del 61,86%, al analizar los resultados por años se encontró que en 2013 el 100% de las pacientes lograron la consecución del embarazo, en el 2014 el 89,90% de las pacientes presentan logro de embarazo, en el 2015 17,21% del total logran embarazarse, mientras que en el año 2016 el 17,24% logro consecución del mismo.

Al hablar de la prevalencia de factores determinantes de infertilidad femenina se ubicaron en el siguiente orden: factor tubárico (adherencias en trompas): 70,34%, factor peritoneal (endometriosis): 27,54% y otros factores como la ausencia de trompa y ovario alcanzaron el 2,54%. El grupo etario predominante en asistir a terapéutica de alta complejidad (FIV) fue entre las edades de 36 a 40 años.

El tiempo de logro de embarazo, después de haber iniciado el tratamiento, fue más frecuente entre los 7 a 12 meses (28,77%). En cuanto al uso de terapia coadyuvante para mantener la FIV en curso en las pacientes que si lograron embarazo: 42,25% del total lograron embarazo espontáneo en el curso del estudio, 30,99% recibieron citrato de clomifeno más relaciones sexuales dirigidas y el 26,76% tuvieron seguimiento ovulatorio con relaciones sexuales dirigidas. Del 100 % de las pacientes a las que se les implantó dos embriones el 72,22% lograron el embarazo, del 100% total de mujeres en las que se utilizó 3 embriones 67,65% lograron embarazarse y finalmente del 100% de mujeres a las cuales se les implantó 4 embriones el 100% obtuvo la consecución del embarazo. El día del ciclo en el cual se realiza la FIV, también establece un dato importante en el día 16 correspondiente al 65,38% total de mujeres.

En cuanto a la paridad se encontró que del 100% el 23,53 % de pacientes se embarazan sin tener embarazo previo, mientras que el 76,47% no. En mujeres que tenían embarazos previos 91,04% lograron embarazarse nuevamente, mientras que el 8,96 no. El factor masculino no tuvo relación con la infertilidad femenina en un 61,86%, en el 34,7% se trataba de un factor masculino subfétil y en un 3,39% de un factor masculino grave.

Se concluye que la frecuencia de logro de embarazo en pacientes con infertilidad femenina derivadas a terapéutica de alta complejidad (FIV) fue del 61,49%.

PALABRAS CLAVES: Infertilidad femenina, Logro de embarazo.

ABSTRACT

The present investigation was carried out with the purpose of determining the frequency of pregnancy achievement in patients with female infertility and who are referred to highly complex therapeutics (Assisted Fertilization), attended at the Clinic "INFES" of the city of Quito, in the period from August 2013 to August 2016.

The study was descriptive, retrospective, non-experimental, cross-sectional, with a sample of 118 patients. The variables that were measured were as follows: pregnancy dependent (yes, no) and independent variables: age, female infertility determinants for High complexity therapies, time in which pregnancy is conceived, parity, adjuvant therapy for the maintenance of pregnancy, number of embryos implanted and male factor.

It was found that the frequency of pregnancy achievement in patients with highly complex female infertility treatment was 61.86%. When analyzing the results for years, it was found that in 2013, 100% of the patients achieved pregnancy, in 2014, 89.90% of the patients presented pregnancy achievement. In 2015, 17.21% of the total managed to become pregnant, while in the year 2016, 17.24% achieved achievement of the same.

When discussing the prevalence of female infertility determinants, they were: tubal factor (tubal adhesions): 70.34%, peritoneal factor (endometriosis): 27.54%, and other factors such as the absence of a tube and Ovary reached 2.54%. The predominant age group attending highly complex therapy (IVF) was between the ages of 36 and 40 years.

The time of achievement of pregnancy, after starting treatment, was more frequent between 7 to 12 months (28.77%). Regarding the use of adjuvant therapy to maintain IVF in progress in patients who achieved pregnancy: 42.25% of the total achieved spontaneous pregnancy in the course of the study, 30.99% received Clomiphene Citrate plus directed sexual intercourse and 26.76% had ovulatory follow-up with directed sexual intercourse. Of 100% of the patients who were implanted with two embryos, 72.22% achieved pregnancy, 100% of the total of women in which 3 embryos were used 67.65% were pregnant and 100% Which were implanted 4 embryos 100% obtained the achievement of pregnancy. The day of the cycle in which IVF is performed, also establishes an important data on day 16 corresponding to 65.38% of total women.

Regarding parity, it was found that of the 100% 23.53% of patients are pregnant without previous pregnancy, while 76.47% do not. In women who had previous pregnancies, 91.04% were able to become pregnant again, while 8.96 did not. The male factor was not related to female infertility in 61.86%, in 34.7% it was a subfertile male factor and in 3.39% of a serious male factor.

We conclude that the frequency of pregnancy achievement in patients with female infertility derived from high complexity therapy (IVF) was 61.49%.

KEY WORDS: Female infertility, Pregnancy Achieving.

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO I.....	1
1. MARCO TEÓRICO	1
1.1. ANATOMÍA DEL APARATO REPRODUCTOR FEMENINO	1
1.1.1. Vagina.....	1
1.1.2. Útero	2
1.1.3. Trompas Uterinas	5
1.1.4. Ovarios	6
1.1.5. Sistema Hormonal Femenino	7
1.1.5.1. Hormona liberadora de gonadotropina	8
1.1.5.2. Secreción pulsátil	9
1.1.5.3. Agonistas y antagonistas de las hormonas liberadoras de gonadotropinas	10
1.1.5.4. Anatomía y fisiología principal de la hipófisis	10
1.1.6. Fisiología del ciclo menstrual.....	13
1.1.6.1. Fase folicular.....	13
1.1.6.2. Fase Lútea	14
1.2. ANATOMÍA DEL APARATO REPRODUCTOR MASCULINO.....	14
1.2.1. Testículo	15
1.2.2. Epidídimo	15
1.2.3. Escroto y envolturas del testículo y epidídimo.....	15
1.2.4. Pene	16
1.2.4.1. Tejido eréctil, cuerpos cavernosos y esponjoso.....	16
1.2.5. Conductos deferentes.....	18
1.2.6. Vesículas Seminales	18
1.2.7. Conductos eyaculadores	19

1.2.8.	Próstata	19
1.2.9.	Hormonas en el sistema reproductor masculino	20
1.2.9.1.	Función endocrina de los testículos	21
1.2.9.2.	Espermatogénesis.....	21
1.3.	FERTILIZACIÓN	23
1.4.	INFERTILIDAD.....	24
1.4.1.	Definición de infertilidad.....	24
1.4.2.	Antecedentes.....	25
1.4.3.	Prevalencia y magnitud de la infertilidad	26
1.4.4.	Nivel primario y Salud Reproductiva	26
1.4.4.1.	Responsabilidades del nivel primario	27
1.4.4.2.	Promoción para la salud.....	27
1.4.5.	Nivel Secundario y Salud Reproductiva.....	29
1.4.5.1.	Acciones.....	30
1.4.5.2.	Evaluación anatómica de útero y ovarios	32
1.4.5.3.	Evaluación de la función ovárica.....	33
1.4.5.4.	Evaluación de la reserva ovárica.....	34
1.4.5.5.	Evaluación de las trompas de Falopio	35
1.4.5.6.	Evaluación del factor masculino.....	37
1.4.6.	Nivel terciario y Salud Reproductiva	39
1.4.6.1.	Cirugía ginecológica para el desarrollo de la cirugía reproductiva mínimamente invasiva.....	39
1.5.	TERAPIAS DE REPRODUCCIÓN MÉDICAMENTE ASISTIDA DE BAJA COMPLEJIDAD (EOC/IA).....	42
1.5.1.	Estudio previo a la IA.....	¡Error! Marcador no definido.
1.5.2.	Indicaciones de la IA	¡Error! Marcador no definido.
1.5.3.	Factores pronósticos de la IA	¡Error! Marcador no definido.

- 1.5.4. Número de ciclos a realizar; **Error! Marcador no definido.**
- 1.5.5. Protocolos de tratamiento; **Error! Marcador no definido.**
- 1.5.5.1. Citrato de clomifeno; **Error! Marcador no definido.**
- 1.5.5.2. Letrozol; **Error! Marcador no definido.**
- 1.5.5.3. Gonadotropinas; **Error! Marcador no definido.**
- 1.5.5.4. Manejo quirúrgico del SOP como alternativa al uso de gonadotropinas
; **Error! Marcador no definido.**
- 1.5.6. Preparación seminal; **Error! Marcador no definido.**
- 1.5.7. Inseminación intrauterina versus intracervical; **Error! Marcador no definido.**
- 1.5.8. Criterios de cancelación; **Error! Marcador no definido.**
- 1.5.9. Monitorización del ciclo; **Error! Marcador no definido.**
- 1.5.10. Técnica de inseminación; **Error! Marcador no definido.**
- 1.5.11. Suplementación de la fase lútea; **Error! Marcador no definido.**
- 1.6. TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN DE ALTA COMPLEJIDAD; **Error! Marcador no definido.**
- 1.6.1. Historia de la FIV y cronología de la historia; **Error! Marcador no definido.**
- 1.6.2. Antecedentes; **Error! Marcador no definido.**
- 1.6.3. Inicios de la FIV; **Error! Marcador no definido.**
- 1.6.4. Desarrollo de la FIV y transferencia de embriones en humanos; **Error! Marcador no definido.**
- 1.6.5. Su aplicación en esterilidad masculina; **Error! Marcador no definido.**
- 1.6.6. Programa de donación de ovocitos y embriones; **Error! Marcador no definido.**
- 1.6.7. Fertilización in vitro; **Error! Marcador no definido.**
- 1.6.7.1. Indicaciones; **Error! Marcador no definido.**
- 1.6.7.1.1. Factor tuboperitoneal; **Error! Marcador no definido.**
- 1.6.7.1.2. Endometriosis; **Error! Marcador no definido.**

- 1.6.7.1.3. Factor masculino.....;Error! Marcador no definido.
- 1.6.7.1.4. Indicaciones de la FIV por factor masculino;Error! Marcador no definido.
- 1.6.7.1.4.1. Factor masculino leve-moderado;Error! Marcador no definido.
- 1.6.7.1.4.2. Factor masculino grave;Error! Marcador no definido.
- 1.6.7.2. Otras indicaciones;Error! Marcador no definido.
- 1.6.7.2.1. Fracaso de inseminación conyugal;Error! Marcador no definido.
- 1.6.7.2.2. Fallo de fecundación;Error! Marcador no definido.
- 1.6.7.2.3. Infertilidad sin causa aparente;Error! Marcador no definido.
- 1.6.7.3. Factores pronósticos de FIV;Error! Marcador no definido.
- 1.6.7.3.1. Edad de la mujer;Error! Marcador no definido.
- 1.6.7.3.2. Número de embriones transferidos a útero ;Error! Marcador no definido.
- 1.6.7.3.3. Reserva ovárica y resultados de FIV;Error! Marcador no definido.
- 1.6.7.3.4. Historia reproductiva;Error! Marcador no definido.
- 1.6.7.3.5. Presencia de hidrosálpinx;Error! Marcador no definido.
- 1.6.7.3.6. Obesidad en la mujer;Error! Marcador no definido.
- 1.6.7.3.7. Tabaco y estrés.....;Error! Marcador no definido.
- 1.6.7.4. Uso de medicamentos en FIV;Error! Marcador no definido.
- 1.6.7.5. Complicaciones de las técnicas.....;Error! Marcador no definido.
- 1.6.7.5.1. Síndrome de hiperestimulación ovárica.....;Error! Marcador no definido.
- 1.6.7.5.1.1. Factores de riesgo.....;Error! Marcador no definido.
- 1.6.7.5.1.2. Manifestaciones clínicas;Error! Marcador no definido.
- 1.6.7.5.1.3. Manejo.....;Error! Marcador no definido.
- 1.6.7.5.1.4. Prevención.....;Error! Marcador no definido.
- 1.6.8. Criopreservación de embriones;Error! Marcador no definido.
- 1.6.8.1. Objetivos.....;Error! Marcador no definido.
- 1.6.8.2. Etapas.....;Error! Marcador no definido.

1.6.8.3.	Preparación del endometrio	¡Error! Marcador no definido.
1.6.8.3.1.	Transferencia en un ciclo natural o ciclo natural modificado.....	¡Error! Marcador no definido.
1.6.8.3.2.	Transferencia en un ciclo preparado con terapia de reemplazo hormonal (TRH)	¡Error! Marcador no definido.
CAPÍTULO II.....		91
2.	METODOLOGÍA.....	91
2.1.	PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN:	91
2.2.	OBJETIVOS:	92
2.2.1.	Objetivo General:	92
2.2.2.	Objetivos Específicos:	92
2.3.	TIPO DE ESTUDIO.	93
2.4.	PROCEDIMIENTO DE RECOLECCION DE INFORMACIÓN.....	93
2.5.	PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS.....	94
2.6.	MUESTRA Y UNIVERSO.	94
2.7.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN	95
2.7.1.	Criterios de Inclusión:	95
2.7.2.	Criterios de Exclusión:	95
2.8.	OPERALIZACIÓN DE VARIABLES.....	96
2.9.	ASPECTOS BIOÉTICOS:	98
CAPÍTULO III		99
3.	RESULTADOS	99
3.1.	Frecuencia y porcentaje de éxito de embarazos observados por año.....	99
3.2.	Edad, número de embarazos previos, día ciclo menstrual y embriones requeridos.	101
3.3.	Frecuencia de éxito de embarazo según grupo etario	104
3.4.	Causas de infertilidad femenina y masculina	106

3.5.	Frecuencia de éxito de embarazo según factor de infertilidad femenina.....	108
3.6.	Frecuencia del éxito de embarazo en pacientes con y sin embarazo previo.....	109
3.7.	Frecuencia de éxito de embarazos observados dentro del día de ciclo menstrual en el que se realizó la intervención.....	110
3.8.	Frecuencia de éxito de embarazo según número de embriones requeridos para el tratamiento	112
3.9.	Distribución de las pacientes según el lapso requerido para la consecución del embarazo.....	114
3.10.	Distribución de pacientes que lograron embarazo y tipo de tratamiento coadyuvante utilizado	115

LISTA DE ABREVIATURAS

ABP:	Proteína liberadora de andrógenos
ACTH:	Hormona adrenocorticotropina
AFC:	Recuento de folículos antrales
AMH:	Hormona antimulleriana
CC:	Citrato de clomifeno
CRH:	Hormona de corticotropina
DHA:	Dihidroepiandrosterona
E2:	Estradiol
EOC:	Estimulación ovárica controlada
FDA:	Food and Drug Administration
FSH:	Hormona folículo estimulante
GABA:	Ácido amino- y- butírico
GH:	Hormona de crecimiento
GHRH:	Hormona liberadora de crecimiento
GIFT:	Transferencia intraembrionaria de gametos
GnRH:	Gonadotropin-releasing hormone
hCG:	Gonadotrofina coriónica humana
HSG:	Histerosalpingografía
IA:	Inseminación artificial
IAH:	Inseminación artificial homóloga
ICSI:	Inyección intracitoplasmática de espermatozoides
IE:	Transferencia transebrionaria
IUI:	Inseminación intrauterina
IMC:	Índice de masa corporal
INEC:	Instituto Nacional de Estadísticas y Censos
ITS:	Infecciones de transmisión sexual
LH:	Hormona luteinizante
LPC:	Laparoscopía de cromoperturbación
LTZ:	Letrozol
OMS:	Organización Mundial de la Salud
PAP:	Papanicolau

PRL:	Prolactina
PZD:	Disección parcial de la zona
REM:	Recuperación de espermatozoides móviles
RMA:	Reproducción médicamente asistida
RO:	Reserva ovárica
SEGO:	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
SERMs:	Selective estrogens receptors modulators
SHO:	Síndrome de hiperestimulación ovárica
SIS:	Sonohisterografía de infusión salina
SOFT:	Inyección de óvulos microinyectados
SOP:	Síndrome de ovarios poliquísticos
SSR:	Salud sexual y reproductiva
SUZI:	Inyección espermática subzonal
TRA:	Terapias de alta complejidad
TRH:	Hormona de tirotropina
USTV:	Ultrasonido Transvaginal
VEGF:	Vascular endotelial growth factor
VIP:	Péptido intestinal vasoactivo

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Frecuencias y porcentajes del éxito de embarazos observados por año.	101
Tabla 2. Estadísticos descriptivos de las variables edad, número de embarazos previos, día ciclo menstrual y embriones requeridos.	102
Tabla 3. Frecuencias y porcentajes del éxito de embarazos observados dentro de cada grupo etario.	105
Tabla 4. Causas de infertilidad femenina y masculina observada en el estudio.	106
Tabla 5. Frecuencias y porcentajes del éxito de embarazos observados según factor de infertilidad femenina	108
Tabla 6. Frecuencias y porcentajes del éxito de embarazos observados dentro de las pacientes con y sin embarazo previo.	109
Tabla 7. Frecuencias y porcentajes del éxito de embarazos observados dentro del día del ciclo menstrual de las pacientes, en el que se realizó la intervención.	111
Tabla 8. Frecuencias y porcentajes del éxito de embarazos observados dentro del número de embriones requeridos para el tratamiento.	113

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Porcentaje de éxito de embarazo observado en el estudio.....	99
Figura 2. Consecución de embarazo por años.....	100
Figura 3. Distribución observada de las pacientes en función de los cuatro grupos etarios analizados en el estudio.	102
Figura 4. Distribución de las pacientes en función de tener embarazos previos.....	103
Figura 5. Distribución de las pacientes en función del número de embarazos previos.....	103
Figura 6. Distribución de las pacientes en función del día del ciclo menstrual en el que se realizó la intervención.....	104
Figura 7. Frecuencia de éxito de embarazo dentro de cada grupo etario.	105
Figura 8. Frecuencia de éxito de embarazo dentro de cada tipo de infertilidad femenina	107
Figura 9. Distribución de los tipos de infertilidad masculina observados en el estudio.....	107
Figura 10. Frecuencia de éxito de embarazo dentro de la variable embarazos previos.....	110
Figura 11. Frecuencia de éxito de embarazo dentro del día del ciclo menstrual en el que se realizó la intervención.....	112
Figura 12. Frecuencia de éxito de embarazo dentro del número de embriones requeridos durante el tratamiento.....	113
Figura 13. Distribución de las pacientes en función del tiempo transcurrido hasta embarazo (n = 73).	114
Figura 14. Distribución de los tratamientos coadyuvantes en las pacientes con éxito de embarazo (n = 73).	115

LISTA ANEXOS

INTRODUCCIÓN

La infertilidad, según Guías de Manejo de la misma es un problema de salud importante, observándose un aumento progresivo de su prevalencia por diversos factores entre los que destaca la postergación del primer embarazo. (Ministerio de Salud de Chile, 2015).

A nivel internacional, según estadísticas de la OMS en el año 2015 se estima que, su prevalencia alcanza un 10-15% de parejas: un 40 a 45% de los casos aproximadamente afecta a mujeres, un 35% a 40% a hombres y en un 20 a 30% de casos a ambos miembros de la pareja. (Organización Mundial de la Salud, 2015).

En la población general se ha estimado que el 85% de las parejas habrá concebido al cabo de un año de actividad sexual regular no protegida. Esta posibilidad acumulada aumenta a 92% al cabo de 24 meses y a 93% al cabo de 3 años. (Organización Mundial la Salud, 2015).

En últimas estadísticas del INEC, en Ecuador establecen la tasa de fertilidad en el 2016 de 2,4 nacidos vivos por año, y el descenso de la fertilidad se establece en un 44% desde 1978 hasta la actualidad. El porcentaje de parejas que tienen dificultades para concebir el embarazo es del 12 al 15%. (INEC, 2015).

En 2015, la OMS junto con un conglomerado de organizaciones internacionales reconoce a la infertilidad como “una enfermedad del Sistema Reproductivo definida como la incapacidad para concebir después de mantener relaciones sexuales con regularidad y sin medidas anticonceptivas durante 12 meses”. Puede clasificarse en Infertilidad primaria, la cual consiste en la incapacidad de concebir manteniendo relaciones sexuales frecuentes desprotegidas durante 12 meses, sin haber estado embarazada anteriormente, o como Infertilidad secundaria, esta es similar a la anterior, excepto que en este caso, la paciente

pudo haber estado embarazada anteriormente (en ausencia de amenorrea post parto o de que se esté amamantando), aunque no necesariamente con un nacido vivo. (Organización Mundial de la Salud, 2015).

Dentro de los principales factores causantes de infertilidad femenina se incluyen los siguientes: factor hormonal (29%), factor tubárico, paratubárico y peritoneal (22%), factor ovárico (14%), factor uterino (11%), factor cervical (3%), otros (4%), factor inmunitario, factor infeccioso, factor sistémico y factor ambiental. (Novak, 2004).

Para todos estos factores, el tratamiento de la infertilidad femenina está basado según las 22 categorías diagnósticas que establece la Organización Mundial de la Salud.

En un estudio realizado en el Perú se establece que la infertilidad es un problema latente y frecuente en el mundo, no es sólo un problema personal de quien la padece, sino es un asunto social (especialmente familiar). Paradójicamente, muchos de los grandes adelantos alcanzados en el campo de la infertilidad han surgido de las investigaciones y estudios que se efectúan para detener la creciente explosión demográfica que amenaza nuestras sociedades. (Toaminga, Lechuga, 2009).

Por ello, la razón principal de este estudio fue que en nuestra región no existen trabajos de investigación acerca de esta problemática, a pesar de que suele presentarse con frecuencia.

En el presente trabajo de investigación se busca medir el logro de embarazo en pacientes con infertilidad femenina que son catalogadas para resolutiva con técnicas de alta complejidad, en este caso la fertilización asistida.

La OMS define Técnicas de Reproducción Asistida a “todos los procedimientos que incluyen manipulación tanto de ovocitos como de espermatozoides o embriones humanos para el establecimiento de un embarazo”. Esto incluye, pero no está limitado sólo a la

fecundación in vitro (FIV) y la transferencia embrionaria (TE), la transferencia intratubárica de gametos, la transferencia intratubárica de cigotos o embriones, y el útero subrogado. Las Técnicas de Reproducción Asistida no incluyen la inseminación artificial. (Organización Mundial de la Salud, 2015).

Las terapias asistidas se dividen en: Terapias Asistidas de Baja Complejidad, y Terapias Asistidas de Alta complejidad según la necesidad.

Acorde a un estudio sobre fertilización realizado en el Perú. Las TRA constituyen tratamientos de alta complejidad que requieren personal especializado, infraestructura y equipamientos apropiados con capacidad de funcionar siete días a la semana en los períodos en que se realizan ciclos terapéuticos. (Prazak, 2010). Las personas que requieren de esta tecnología, idealmente deberán ser evaluadas en diferentes instancias de la red asistencial y luego derivadas a centros de alta complejidad certificados para realizar TRA.

Los procedimientos a realizar en estos centros de alta complejidad son fertilización in vitro (FIV), inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), de óvulos micro inyectados (SOFT) y de cigotos y embriones. Además, incluye la transferencia intrauterina de embriones en desarrollo de blastocistos. Estos procedimientos pueden realizarse con gametos que pertenecen a ambos miembros de la pareja (autólogos) o con gametos donados (heterólogos). (Prazak, 2010).

La fertilización in vitro, requiere de la obtención de los ovocitos mediante culdocentesis bajo visión ultrasonográfica directa, generalmente precedida de una estimulación ovárica controlada. Los ovocitos maduros son posteriormente incubados con espermatozoides para que ocurra la fecundación. Los embriones resultantes pueden ser transferidos al útero, la trompa de Falopio o vitrificados para su uso diferido. (Prazak, 2010).

Los factores de infertilidad femenina determinantes para indicar la fecundación in vitro son:

1. El daño irreparable de las trompas de Falopio.
2. Ausencia de trompas de Falopio
3. Endometriosis moderada o severa.
4. Factores tubo-peritoneales no reparables mediante cirugía.
5. Limitación moderada o severa de la capacidad fecundante de los espermatozoides.
6. Disfunciones coitales sin solución psicológica o farmacológica.
7. Infertilidad en mujeres mayores o en mujeres con reserva ovárica disminuida.
8. Falla repetida a terapias de menor complejidad. (Casper, 2008).

CAPÍTULO I

1. MARCO TEÓRICO

Es indispensable que el profesional de salud conozca la secuencia de acontecimientos que se dan en la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas, su exacta anatomía y fisiología puesto que, esta es la base en donde se asientan gran parte de los problemas que debe enfrentar al abordar a una pareja y asesorar a la misma en la planificación familiar y en el caso específico la infertilidad.

1.1. ANATOMÍA DEL APARATO REPRODUCTOR FEMENINO

1.1.1. Vagina

La vagina se encuentra situada entre la vejiga y el recto, en el cual los separa tabiques conjuntivos. (A. Córdova. Año 2003), alrededor de la porción intravaginal del cuello uterino se van a formar fondos de saco de vagina conformados por el fondo de saco posterior más profundo otro posterior y dos laterales la pared posterior mide alrededor de 11 cm a diferencia de la anterior que mide 8 cm (Parrondo, P. Anatomía Humana. Año 2006).

La vagina tiene tres capas: que estarían conformadas por la capa muscular, mucosa y fibrosa. La capa mucosa recubierta por epitelio escamoso estratificado y va a realizar cambios con cada etapa de ciclo ovárico, esta capa es gruesa y va a presentar rugosidades que se las denomina crestas o arrugas que desaparecen en mujeres de edad avanzada, la capa muscular tiene fibras lisas, circulares, los músculos estriados próximos a la vagina estaría el esfínter de la uretra, elevador del ano, bulbo cavernoso, La capa fibrosa o

adventicia contiene vasos y nervios. Se continúa con el tejido conjuntivo que envuelve a los órganos próximos. (Orts Llorca F, Anatomía Humana. Año 2006).

La vagina recibirá su riego sanguíneo de la arteria vaginal y ramas de las arterias uterinas, pudendas internas y rectales medias, esta inervada por la parte alta del plexo uterovaginal, y la parte distal del nervio pudendo (Pernoll M., Manual de Ginecología. Año 2008).

Las siguientes estructuras se pueden palpar, por la vagina: por delante uretra y porción de la vagina del cuello uterino, por detrás recto y si se encontraría cualquier masa presente en el fondo de saco de Douglas, (Gardner. Anatomía Humana. Año 2011).

1.1.2. Útero

El útero es un órgano en forma de pera, hueco de pares gruesas y contráctiles, se comunica por arriba con las trompas uterinas y por abajo con la vagina. (Gray Richard. Anatomía con orientación Clínica. Año 2006).

El útero se encuentra ubicado entre la vejiga y recto, va a tener forma de cono, poco aplanado, mide unos 7 cm de altura, y alrededor de 5cm de ancho, en la parte media presenta un estrechamiento que lo divide en hacia arriba cuerpo y hacia abajo cuello, al referirse al cuerpo se encuentra inclinado hacia adelante, apoya la cara superior de la vejiga, este pliegue forma la posición de ante flexión, la posición del útero en relación con la vagina formara un ángulo de 90° posición ante versión. El útero es un órgano muy móvil (Córdova A. Año 2003).

El útero esta subdividido en un fondo, cuerpo, istmo y cuello, el fondo es la parte más redonda del útero, se encuentra por arriba y por delante de orificios de las trompas de

Falopio. (Gardner. Anatomía Humana. Año 2011). El cuerpo es la parte principal, puede palpase bimanualmente, tiene dos caras y dos bordes, el istmo es la parte estrecha del útero, mide aproximadamente 1 cm o menos, los cambios que sufre durante la menstruación no son marcados como los del cuerpo, la cavidad antes denominada osmio interno. (Gardner. Anatomía Humana. Año 2011).

El útero es un órgano muscular hueco piriforme y de pared gruesa, situado en la pelvis menor, normalmente en anteversión con el extremo hacia delante en relación con el eje de la vagina y flexionado anteriormente en relación con el cuello uterino. La posición del útero cambia con el grado de plenitud de la vejiga y el recto. (Gardner. Anatomía Humana. Año 2011).

El cuello uterino representa el tercio inferior, mide aproximadamente 8-12mm de largo, 2,2 a 5 cm de ancho, tiene forma de cono, está conformado por una porción supravaginal y una porción vaginal, presenta en su centro un orificio externo del útero, el cual está conformado por labio anterior y labio posterior, en el interior del conducto del cuello se aprecian pliegues palmados y glándulas cervicales tubulares, el cuello está separado de las paredes de la vagina por el fondo del saco vaginal. (Lippert, H. Anatomía con orientación clínica. Año 2006).

La pared del cuerpo uterino va a estar formado de tres capas, perimetrio, miometrio y endometrio, el perimetrio es una túnica serosa externa consiste en peritoneo que se encuentra sostenido por una capa de tejido conectivo, el miometrio es una túnica muscular media, esta capa es especial se distiende en el embarazo, las ramas principales de los vasos y nervios del útero se localizan aquí, el endometrio, es una túnica mucosa interna y esta adherida firmemente al miometrio (Castillo A. 2011).

El útero se encuentra fijado por el peritoneo, los ligamentos redondos, el ligamento pubocervical, el ligamento cardinal, el ligamento uterosacro y el piso pelviano. El peritoneo recubre las caras vesical e intestinal del cuerpo, cara posterior del istmo, cuando el peritoneo llega a los bordes laterales se desdobra en una hoja anterior y otra posterior que se encuentran separadas de la pared lateral de la pelvis se forma a ambos lados el ligamento ancho del útero (Lippert, H. Anatomía con orientación clínica. Año 2006).

El mesometrio corresponde la porción inferior del ligamento ancho, en la base se encuentra el tejido conectivo del parametrio, el mesosálpinx es la porción superior del ligamento ancho que envuelve a las trompas uterinas, el mesoovario es un repliegue posterior del ligamento ancho del útero, que transporta los vasos y nervios hacia el ovario (Lippert, H. Año 2006).

El ligamento redondo del útero derivado del pliegue gonadal, los principales soportes del útero son la fascia pélvica y la vejiga urinaria, el cuello uterino va a ser la parte menos móvil del útero se va a mantener en posición por condensación de la fascia endopélvica de lo cual van a formar parte los ligamentos cervicales, ligamentos rectouterinos y el ligamento ancho del útero que es una doble capa de peritoneo ayuda a mantener lo más centrado al útero en la pelvis (Castillo A. 2011).

La irrigación está dada por las arterias uterinas, las venas uterinas discurren en el ligamento ancho, drenando en el plexo venoso, la inervación simpática se origina en la medula espinal torácica inferior y atraviesa los nervios espláncnicos lumbares y la inervación parasimpática se da en los segmentos medulares S2 a S4. (Rierz, J. Año 2008).

1.1.3. Trompas Uterinas

Las trompas uterinas miden aproximadamente 10 cm de longitud cada una, son las encargadas de conducir al ovocito secundario desde el ovario hacia el útero. Presenta una apertura el orificio abdominal de la trompa uterina, está compuesta por tres segmentos: infundíbulo, ampolla y el istmo. Se lo puede definir al infundíbulo como el extremo lateral de la trompa y va a presentar procesos digitiformes conocidas como fimbrias que van desde el orificio abdominal hasta la ampolla, adyacente al infundíbulo se encuentra la ampolla es una dilatación lateral de la misma, y por último el istmo termina en el útero a nivel del ángulo tubario, en la pared se puede encontrar: la capa serosa, subserosa, muscular y mucosa. (Pró E. Año 2013).

La trompa está dividida en varias regiones: El infundíbulo se va a parecer a un embudo, el orificio abdominal de la trompa se encuentra localizado en el fondo del infundíbulo y el ovulo entra a la trompa a través de él, el orificio mide alrededor de 2mm de diámetro cuando los músculos de su alrededor están relajados (Gardner. Año 2011).

La parte intersticial es la parte más estrecha de la trompa, se encuentra dentro del espesor de la pared uterina, el istmo es el segmento estrecho más cercano a la pared uterina, la ampolla es el segmento de mayor diámetro lateral en relación con el istmo. (Asociación Española de Ginecología. Año 2009)

Cada trompa está constituida por tres capas: mucosa, muscular y serosa, la capa serosa es el peritoneo del ligamento ancho, al referirse al riego sanguíneo, las ramas tubaricas de las arterias uterinas y pequeñas ramas ováricas irrigan las trompas de Falopio. (Gardner. Año 2011).

Los vasos linfáticos siguen a los vasos sanguíneos y desembocan en los ganglios lumbares, la inervación está dada por los plexos ováricos, hipogástricos inferiores. (Gardner. Año 2011).

1.1.4. Ovarios

El ovario tiene una forma muy parecida a una ciruela, su medida aproximada es 4x2x1cm, el ovario se encuentra en la pared lateral de la pelvis, se localiza intraperitoneal en la hoja posterior del ligamento ancho del útero, su borde superior permanece unido al ligamento por una doble hoja peritoneal, la fosa ovárica se hunde en el ángulo de bifurcación de la arteria y venas iliacas primitivas y también en arterias y venas iliacas externa e interna. (Lippert, H. Año 2006).

Refiriéndonos a la vasculatura, las arterias ováricas provienen de la aorta abdominal, por lo tanto, la arteria ovárica envía ramas a través del mesovario para poder irrigar a la trompa uterina, las venas que drenan del ovario forman el plexo pampiniforme de venas cerca del ovario y la trompa uterina. (Castillo A. Año 2011).

La inervación del ovario es doble: simpático y parasimpático, los nervios simpáticos vienen del plexo ovárico que provienen del plexo renal, otro que proceden del plexo que rodea a la rama ovárica de la arteria uterina, el parasimpático proviene del nervio vago y las ramas sensitivas que siguen la arteria ovárica y entran en el nivel T1 de la medula espinal. (Asociación Española de Ginecología. Año 2009).

1.1.5. Sistema Hormonal Femenino

Las funciones reproductoras femeninas pueden dividirse en dos fases principales

- Preparación del cuerpo femenino para la concepción y la gestación.
- El propio periodo de gestación. (Guyton y Hall. Año 2014)

Este sistema se conforma de tres grupos de hormonas:

- Una hormona liberadora hipotalámica, la gonadoliberina u hormona liberadora de gonadotropina (GnRH gonadotropin-releasing hormone).
- Las hormonas adenohipofisarias, hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH), ambas secretadas en respuesta a la hormona liberadora GnRH del hipotálamo.
- Las hormonas ováricas, estrógenos y progesterona, secretadas por los ovarios en respuesta a las dos hormonas sexuales femeninas adenohipofisarias. (Guyton y Hall. Año 2014).

Estas diversas hormonas no se producen en cantidades constantes a lo largo del ciclo sexual mensual femenino, sino que su secreción es muy distinta en las diferentes partes del mismo.

La GnRH del hipotálamo aumenta y disminuye de forma mucho menos drástica durante el ciclo menstrual sexual. Se secreta en breves pulsaciones que aparecen por término medio una vez cada 90 minutos, como ocurre en el varón. (Guyton y Hall. Año 2014).

Incluye fundamentalmente el sistema nervioso central, especialmente el hipotálamo, la hipófisis como antes ya la hemos descrito, el ovario y el útero (endometrio). Todos deben

funcionar apropiadamente para que ocurra la reproducción normal. (Guyton y Hall. Año 2014).

La hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) hipotalámica regula simultáneamente la hormona luteinizante (LH) y folículoestimulante (FSH), ambas de la hipófisis, y lo hace mediante una secreción pulsátil. La frecuencia de este pulso determina la cantidad relativa de LH y FSH que se secreta. (Guyton y Hall. Año 2014).

El ovario responde a la FSH y LH provocando, de manera secuencial, el crecimiento folicular, la ovulación y la formación del cuerpo lúteo. El ciclo está diseñado para producir el ambiente óptimo para que comience el embarazo, si éste no se produce comienza el ciclo nuevamente. (Guyton y Hall. Año 2014).

El ovario produce estrógenos en la primera parte del ciclo menstrual, que son los responsables del crecimiento endometrial. Tras la ovulación, la progesterona se produce en cantidades significativas, y transforman el endometrio para que tenga el ambiente ideal para la implantación del embrión. Si no se produce un embarazo, el ovario deja de producir estrógenos y progesterona, el endometrio es expulsado y el ciclo comienza de nuevo. (Guyton y Hall. Año 2014).

1.1.5.1. Hormona liberadora de gonadotropina

Llamada también (GnRH), es el factor que rige la secreción de gonadotropina. Es un decapeptido producido por neuronas cuyos cuerpos celulares están situados, básicamente, en el núcleo arcuato del hipotálamo. Embriológicamente, estas neuronas se originan en la fosa olfatoria y, a continuación, emigran hacia su localización en el adulto. Estas neuronas secretoras de GnRH proyectan axones que terminan en los vasos portales de la eminencia

media, donde se secreta la GnRH para llegar a la hipófisis anterior. Está menos clara la función de otras proyecciones secundarias de las neuronas GnRH hacia otras regiones del SNC. (Albarrán Jara Antonino. Año 2001).

1.1.5.2. Secreción pulsátil

Entre las hormonas liberadoras, la hormona liberadora de gonadotropina tiene características únicas porque es la única que regula simultáneamente la secreción de dos hormonas: FSH y LH. Es también la única hormona del cuerpo cuya secreción ha de ser pulsátil para ser efectiva, y esos pulsos de GnRH influyen en la secreción de las dos gonadotropinas. (Albarrán Jara Antonino. Año 2001).

La constante secreción pulsátil de GnRH es necesaria porque la GnRH tiene una vida media extremadamente corta (sólo 2-4 min) como resultado de su rápida proteólisis. La secreción pulsátil de GnRH varía tanto en frecuencia como en amplitud durante todo el ciclo menstrual, y está regulada de forma precisa. (Albarrán Jara Antonino. Año 2001).

En la fase folicular tardía estos pulsos frecuentes, de pequeña amplitud, de secreción de GnRH. En la fase folicular tardía, estos pulsos se incrementan en frecuencia y amplitud. Sin embargo, durante la fase lútea hay un alargamiento progresivo del intervalo entre los pulsos. La amplitud en la fase lútea es mayor que en la fase folicular, pero ésta disminuye progresivamente a lo largo de las dos semanas. Esta variación en la frecuencia de pulsos permite una variación en la liberación de LH y FSH a lo largo del ciclo menstrual. (Albarrán Jara Antonino. Año 2001),

Aunque la GnRH está principalmente implicada en la regulación de la secreción de gonadotropinas en la hipófisis, actualmente parece que tiene funciones autocrinas y paracrinas en todo el organismo. (Lavin Norman. Año 2001)

1.1.5.3. Agonistas y antagonistas de las hormonas liberadoras de gonadotropinas

Como toda hormona peptídica la GnRH se degrada por rotura enzimática de los enlaces entre sus aminoácidos. Las alteraciones farmacológicas de la estructura de la GnRH han conllevado a la creación de agonistas y antagonistas. (Albarrán Jara Antonino. Año 2001).

Los agonistas de la GnRH se emplean en la actualidad para tratar trastornos que dependen de las hormonas ováricas, para el control de ciclos de inducción de la ovulación y para tratar la pubertad precoz. (Lavin Norman. Año 2001).

1.1.5.4. Anatomía y fisiología principal de la hipófisis

Como toda hormona peptídica la GnRH se degrada por rotura enzimática de los enlaces entre sus aminoácidos. Las alteraciones farmacológicas de la estructura de la GnRH han conllevado a la creación de agonistas y antagonistas. (Albarrán Jara Antonino. Año 2001).

Los agonistas de la GnRH se emplean en la actualidad para tratar trastornos que dependen de las hormonas ováricas, para el control de ciclos de inducción de la ovulación y para tratar la pubertad precoz, el hiperandrogenismo ovárico, los miomas, la endometriosis y los cánceres hormonodependientes. El desarrollo de los antagonistas de la GnRH ha sido más difícil puesto que se necesitaba una molécula que conservara la capacidad de unión y la

resistencia a la degradación, propia de los agonistas, pero que fuera incapaz de activar al receptor. (Lavin Norman. Año 2001).

1.1.5.4.1. Hipotálamo

El hipotálamo es una pequeña estructura nerviosa situada en la base del cerebro, por encima del quiasma óptico y por debajo del tercer ventrículo.

Está conectado directamente con la hipófisis, y es la parte del cerebro productora de muchas de las secreciones hipofisarias. Desde el punto de vista anatómico, el hipotálamo se divide en tres zonas: periventricular (adyacente al tercer ventrículo), medial (fundamentalmente cuerpos celulares) y lateral (básicamente, axones). Cada zona se subdivide a su vez en estructuras conocidas como núcleos que representan agrupaciones de cuerpos celulares de neuronas tipo similar. (Harrison. Año 2006)

Los principales productos secretados por el hipotálamo son los factores liberadores de hormonas hipofisarias:

- Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), que controla la secreción de la hormona luteinizante (LH) y de la hormona folículoestimulante (FSH).
- Hormona liberadora de corticotropina (CRH), que controla la secreción de la corticotropina (ACTH).
- Hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH), que regula la descarga de la hormona del crecimiento (GH).
- Hormona liberadora de tirotropina (TRH), que regula la liberación de la hormona estimulante del tiroides (TSH). (Harrison. Año 2006).

1.1.5.4.2. Hipófisis anterior

La hipófisis anterior es responsable de la secreción de los principales factores liberadores de hormonas (FSH, LH, TSH y ACTH), así como de GH y de prolactina. Cada hormona es liberada por un tipo específico de célula hipofisiaria. (Martínez Sibaja Cristina. Año 2004).

1.1.5.4.3. Prolactina

La prolactina es un polipéptido de 198 aminoácidos secretado por los lactótrofos de la hipófisis anterior, y es el factor trófico principal responsable de la síntesis de leche de la mama. Normalmente, se secretan varias formas de esta hormona, que reciben su nombre en función del tamaño y de su bioactividad. La transcripción del gen de la prolactina es estimulada principalmente por los estrógenos. Otras hormonas que inducen su transcripción son la TRH y varios factores de crecimiento. (Martínez Sibaja Cristina. Año 2004).

La producción de prolactina se encuentra bajo el control inhibitorio tónico de la secreción hipotalámica de dopamina. Por lo tanto, las situaciones que se caracterizan por una disminución de la secreción de dopamina o cualquier patología que interrumpa el transporte de dopamina a través del tallo infundibular hacia la hipófisis ocasionaran un aumento de la síntesis de prolactina. En este aspecto, la prolactina es la única hormona de todas las hormonas hipofisarias, que se encuentra bajo una inhibición tónica, y la liberación de dicho control produce un aumento de su secreción. Desde el punto de vista clínico, los niveles aumentados de prolactina están asociados con amenorrea y galactorrea,

y se debe sospechar una hiperprolactinemia en cualquier sujeto con alguno de estos síntomas. (Martínez Sibaja Cristina. Año 2004).

Aunque la prolactina está principalmente bajo control inhibitorio, muchos estímulos pueden estimular su liberación, como la manipulación de las mamas, fármacos, estrés, ejercicio y ciertos alimentos. Entre las hormonas que pueden estimular la liberación de prolactina están la TRH, la vasopresina, ácido Y-aminobutírico (GABA), la dopamina, la b-endorfina, el péptido intestinal vasoactivo (VIP), la angiotensina II y, posiblemente la GnRH. Aunque, la contribución relativa de cada una de estas hormonas, en condiciones normales, todavía no se ha determinado. (Martínez Sibaja Cristina. Año 2004).

1.1.6. Fisiología del ciclo menstrual

El ciclo menstrual se puede dividir en dos partes: el ciclo ovárico y el ciclo uterino, según el órgano que se estudie. El ciclo ovárico, a su vez, se subdivide en las fases folicular y lútea, mientras que el uterino se divide en las correspondientes fases proliferativa y secretora. (Martínez Sibaja Cristina. Año 2004).

1.1.6.1. Fase folicular

La retroalimentación hormonal promueve el desarrollo metódico de un solo folículo, que deberá estar maduro a mitad del ciclo, y listo para la ovulación. La duración media de la fase folicular en el ser humano varía entre 10 y 14 días y la variabilidad de ésta es la responsable de la mayoría de las variaciones en la duración total del ciclo. (Martínez Sibaja Cristina. Año 2004).

1.1.6.2. Fase Lútea

Es el espacio de tiempo entre la ovulación y el inicio de la menstruación que tiene una duración media de 14 días. (Martínez Sibaja Cristina. Año 2004).

Un ciclo menstrual normal dura entre 21 y 35 días, con 2 a 6 días de sangrado y una media de pérdida sanguínea de 20 a 60 ml. Sin embargo, los estudios realizados sobre un gran número de mujeres con ciclos normales han demostrado que sólo dos tercios de las mujeres adultas tienen ciclos de 21 días. (Martínez Sibaja Cristina. Año 2004).

1.2. ANATOMÍA DEL APARATO REPRODUCTOR MASCULINO

El sistema genital masculino está integrado por los órganos genitales masculinos internos y externos. Estos son:

El **testículo**, que produce los espermatozoides (secreción externa), y cuyas células intersticiales elaboran hormonas (secreción interna).

El **epidídimo** es la vía colectora y excretora del semen. Anexado a cada testículo.

Las **vías espermáticas**: conductos deferentes, vesículas seminales, conductos eyaculadores, uretra.

Un **órgano copulador**: pene

1.2.1. Testículo

Es un órgano ovoide glandular en par, aplanado transversalmente, de color blanco azulado, brillante y liso. Se reconocen dos caras: medial y lateral, con una sensibilidad muy viva y característica. (Latarjet M., Ruiz A. Año 2014).

1.2.2. Epidídimo

Se encuentra sobre el borde posterior del testículo. Se describen una cabeza redondeada, un cuerpo alargado, una cola, inferior y lateral. (Latarjet M., Ruiz A. Año 2014).

1.2.3. Escroto y envolturas del testículo y epidídimo

El testículo y el epidídimo constan de una capa fibrosa llamada túnica albugínea, un tejido propio y túbulos seminíferos.

Túnica Albugínea: Membrana fibrosa formada de colágeno entrelazado. En la parte posterosuperior del testículo es particularmente densa y forma el mediastino testicular (cuerpo de Highmoro) en donde se localiza la rete testis. Esta capa emite tabiques, que confluyen hacia la superficie formando los lobulillos testiculares, los cuales están recorridos por los túbulos seminíferos. (Latarjet M., Ruiz. Año 2014).

Tejido propio: Células espermáticas que formarán a los espermatozoides, células de sostén y células intersticiales que producirán la secreción interna. (Latarjet M., Ruiz A. Año 2014).

Túbulos seminíferos: Contorneados, como se había mencionado anteriormente recorren los lobulillos testiculares, para luego continuarse con los túbulos rectos que al final desembocarán en el conducto del epidídimo, que lo recorre desde la cabeza hacia la cola, donde desemboca en el conducto deferente. (Latarjet M., Ruiz A. Año 2014).

1.2.4. Pene

Tiene forma cilíndrica, con propiedades eréctiles gracias a los cuerpos cavernosos que se encuentran interiormente. Visto por fuera, el pene se divide en tres segmentos:

- Glande
- Cuerpo: Parte libre del pene sin el glande
- Raíz: La parte anclada en los huesos púbicos y en el diafragma urogenital.
- La cara ventral del pene flácido se llama dorso, y la cara posterior, de acuerdo con el trayecto de la uretra, se denomina uretral. (Lippert, H. Año 1996).

1.2.4.1. Tejido eréctil, cuerpos cavernosos y esponjoso

Visto por dentro, el pene está formado por tres cilindros de tejido eréctil o esponjoso.

El cuerpo esponjoso impar de la uretra que rodea a esta y sólo es capaz de aumentar de tamaño por repleción venosa; su consistencia es blanda. El cuerpo esponjoso se prolonga más que los cavernosos en sentido ventral y se dilata en forma del glande. En el vértice del glande desemboca la uretra a través de una hendidura longitudinal, el orificio uretral externo. (Latarjet M., Ruiz A. Año 2014).

Los cuerpos cavernosos constituyen espacios entrelazados y comunicados entre sí mediante redes vasculares. Mientras exista un estímulo que provoque la excitación del mismo actúa el sistema parasimpático a nivel sacro haciendo que se produzca dentro de estas redes óxido nítrico el cual relaja las arteriolas de las redes vasculares nítrico el cual relaja las arteriolas de las redes vasculares permite el llenado de los cuerpos cavernosos hasta conseguir la erección. (Richard L., Wayne A., Mitchell A. Año 2013).

Al contrario, el cuerpo esponjoso permanece relajado permitiendo el paso del semen desde la uretra esponjosa para la eyaculación. Inmediatamente intervienen fibras simpáticas que producen la relajación de los cuerpos cavernosos y el pene regresa a tu tamaño habitual. (Latarjet M., Ruiz A. Año 2014).

La eyaculación por tanto es un arco reflejo simpático, mientras el cual el esfínter de la vejiga se cierra para evitar que la orina sea expulsada durante este proceso. A esto colaboran los movimientos peristálticos de los epidídimos, de las vesículas seminales y la próstata para contribuir a la eyaculación total del semen. (Richard L., Wayne A., Mitchell A., Año 2013).

El semen es el conjunto de espermatozoides y líquido seminal, el cual está formado por las secreciones de los túbulos seminíferos, las vesículas seminales, la próstata y las glándulas bulbouretrales. (Latarjet M., Ruiz A. Año 2014).

El volumen normal de semen de una eyaculación es de unos 2,5-5 ml y contiene unos 50-150 millones de espermatozoides por cada ml. Tiene un pH ligeramente alcalino. Las secreciones de la próstata le dan una apariencia lechosa y los líquidos de las vesículas seminales y las glándulas bulbouretrales le dan una consistencia pegajosa. El líquido seminal proporciona a los espermatozoides un medio de transporte, nutrientes y protección

frente al medio ácido hostil que representan la uretra masculina y la vagina femenina. (Richard L., Wayne A., Mitchell A. Año 2013).

1.2.5. Conductos deferentes

El conducto deferente cruza el uréter y viaja entre el uréter y el peritoneo, después se une con el conducto de la vesícula seminal de su lado para formar el conducto eyaculador. (Gray- O'Rahilly. Año 2001).

El conducto deferente transporta los espermatozoides durante la excitación sexual, desde el epidídimo hasta el conducto eyaculador, en su camino hacia la uretra, por medio de contracciones peristálticas de su pared de músculo liso. Igual que sucede con el epidídimo, el conducto deferente puede almacenar espermatozoides durante meses. (Gray- O'Rahilly. Año 2001).

1.2.6. Vesículas Seminales

Las vesículas seminales son 2 largos tubos de unos 15 cm. de longitud que están enrollados y forman unas estructuras ovaladas en la base de la vejiga, por delante del recto. Sería más apropiado llamarlas glándulas seminales ya que producen una secreción espesa y alcalina que contiene fructosa, prostaglandinas y diversas proteínas, que se mezcla con el esperma a medida que éste pasa a lo largo de los conductos eyaculadores. El conducto de cada vesícula seminal se une con el conducto deferente de su lado para formar el conducto eyaculador. (Gray- O'Rahilly. Año 2001).

1.2.7. Conductos eyaculadores

Cada uno de los dos conductos eyaculadores es un tubo delgado, mide de 2 a 2,5 cm. de longitud y se forma cerca del cuello de la vejiga por la unión del conducto de la vesícula seminal y el conducto deferente de su lado. Ambos conductos eyaculadores viajan juntos a medida que pasan a través de la próstata y van a desembocar en la uretra prostática en donde expulsan el semen inmediatamente antes de que sea expulsado al exterior desde la uretra. (Gray- O´Rahilly. Año 2001)

1.2.8. Próstata

La próstata es la mayor glándula accesoria del sistema reproductor masculino con un tamaño similar al de una pelota de golf. Se sitúa en la pelvis por debajo de la vejiga urinaria y detrás de la sínfisis del pubis y rodea la primera porción de la uretra que, por ello, se llama uretra prostática. Crece lentamente desde el nacimiento hasta la pubertad, luego se expande hasta los 30 años y permanece estable hasta los 45 años. A partir de esa edad, puede agrandarse y ocasionar molestias. (Gray- O´Rahilly. Año 2001).

La uretra prostática y los conductos eyaculadores pasan a través de la próstata dividiéndola en lóbulos. Existen de 20 - 30 conductillos prostáticos que desembocan en la pared posterior de la uretra prostática, ya que la mayor parte del tejido glandular se localiza posterior y lateral a la uretra prostática y por esos conductos se descarga la secreción prostática hacia la uretra y se añade al líquido seminal. El líquido prostático es lechoso y levemente ácido y contiene ácido cítrico, enzimas proteolíticos y sustancias antibióticas que contribuyen a disminuir el crecimiento de bacterias en el semen y el aparato reproductor femenino. (Gray- O´Rahilly. Año 2001).

1.2.9. Hormonas en el sistema reproductor masculino

Igual que sucede en la mujer, en el sistema reproductor masculino intervienen hormonas secretadas por el hipotálamo y por la hipófisis. La hipófisis anterior o adenohipófisis secreta unas hormonas proteicas, las gonadotropinas, que son de importancia fundamental para la función reproductora y, como indica su nombre, actúan sobre las gónadas o glándulas sexuales: testículos en el hombre y ovarios en la mujer. Son la hormona folículo-estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH). (Williams. Año 2013).

La secreción de las gonadotropinas depende a su vez, del hipotálamo que es una estructura que se encuentra en el sistema nervioso central y es el responsable de la secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) que es transportada por la sangre hasta la adenohipófisis o hipófisis anterior, en donde, como indica su nombre, estimula la liberación de las gonadotropinas. La LH actúa sobre las células de Leydig provocando la liberación de testosterona. A su vez, la testosterona, cuando alcanza un determinado nivel, inhibe la secreción de LH al ejercer un efecto de control negativo, tanto sobre la adenohipófisis como sobre el hipotálamo. (Williams. Año 2013).

Por su parte la FSH actúa de modo sinérgico con la testosterona sobre las células de Sertoli estimulando la secreción de la proteína ligadora de andrógenos (ABP) hacia la luz de los tubos seminíferos, alrededor de las células germinales, y como la ABP se une a la testosterona, se consiguen niveles elevados de este andrógeno localmente, para que pueda estimular la parte final del desarrollo de los espermatozoides. Una vez alcanzado el nivel adecuado de espermatogénesis, las células de Sertoli secretan una hormona llamada inhibina que entonces reduce la secreción de FSH, mediante un mecanismo de control negativo sobre la adenohipófisis y el hipotálamo. (Williams. Año 2013).

1.2.9.1. Función endocrina de los testículos

La función principal de los testículos es la espermatogénesis, también es un órgano endocrino cuyas células de Leydig producen y secretan la hormona testosterona que es un andrógeno y la principal hormona masculina, aunque también se secretan otros andrógenos como la dihidroepiandrosterona (DHA) y la androstenediona. También se fabrican pequeñas cantidades de estrógenos. (Williams. Año 2013).

1.2.9.2. Espermatogénesis

Es un proceso mediante el cual las células espermatogénicas sufren transformaciones y una serie de divisiones hasta llegar al espermatozoide haploide. El proceso en total dura 10 semanas, ocurriendo en el epitelio germinal de los testículos. (Williams. Año 2013).

La secuencia celular es la siguiente: espermatogonia, espermatocito primario, espermatocito secundario, espermátide y finalmente espermatozoide. (Williams. Año 2013).

Este proceso comienza en la pubertad y continúa sin interrupción durante toda la vida. Aunque durante la pubertad se necesitan niveles de LH y FSH para el inicio de su producción, en la vida adulta es lo contrario. (Williams. Año 2013).

Se pueden observar dos tipos de espermatogonias (tipo A y tipo B). Las espermatogonias tipo A sufren cinco divisiones mitóticas hasta llegar a ser espermatogonia de tipo B, las cuales mediante mitosis se convierten en espermatocitos primarios. (Williams. Año 2013).

Los espermatoцитos primarios sufren una división meiótica en la cual se transforman en espermatoцитos secundarios, los cuales, a su vez, sufren meiosis y se convierten en espermátides redondas con contenido cromosómico haploide. (Williams. Año 2013).

Luego se da paso a la espermiogénesis proceso mediante el cual la espermátide redonda se transforma en elongada y su ADN se condensa mucho más uniéndose con proteínas llamadas protaminas. Es aquí donde se forma el acrosoma, cola y pieza intermedia y la mayoría del citoplasma es eliminado, constituyendo así el espermatozoide maduro que es depositado en el túbulo seminífero, hacia la rete testis, ductos deferentes y la parte más prominente de la cabeza del epidídimo. (Gray- O´Rahilly. Anatomía Humana. Año 2001)

1.2.9.2.1. Espermatozoide

El espermatozoide humano maduro es una célula alargada (de unas 60 micras de largo) y delgada y consiste en una cabeza y una cola. En la cabeza se encuentra el núcleo, que contiene 23 cromosomas, es decir la mitad de la dotación cromosómica completa de una célula normal, con un citoplasma y una membrana citoplasmática muy delgada a su alrededor. (Gray- O´Rahilly. Año 2001).

Sobre el exterior de los 2/3 anteriores de la cabeza se encuentra un capuchón grueso, el acrosoma, que contiene numerosos enzimas que ayudan al espermatozoide a penetrar en el ovocito secundario y así conseguir la fecundación. La cola es móvil con una gran cantidad de mitocondrias en la parte proximal, y la parte restante es, en realidad, un largo flagelo que contiene microtúbulos con una estructura similar a la de los cilios, que sirven para que el espermatozoide pueda avanzar, lo que realiza por medio de un movimiento flagelar de la cola a una velocidad de 1-4 mm/min. Una vez producida la eyaculación, la mayoría de

espermatozoides no sobreviven más de 48 horas dentro del sistema reproductor femenino. (Gray- O´Rahilly. Año 2001).

1.3. FERTILIZACIÓN

La fertilización se da a nivel de la ampulla tubárica, pero muy pocos espermatozoides alcanzan a entrar en contacto con el ovocito. En el encuentro de ambos gametos, se producen cambios conformacionales de sus superficies, para exponer moléculas de adhesión y reconocimiento. (Álvarez-Díaz Jorge Alberto. Año 2007)

Esta interacción se produce en tres niveles;

1. El cúmulus oophorus
2. La zona pelúcida, que induce la exocitosis del contenido del acrosoma
3. La membrana plasmática del ovocito que concluye fusionándose con la membrana del espermatozoide. (Álvarez-Díaz Jorge Alberto. Año 2007).

Estos eventos son necesarios para alcanzar la zona pelúcida, la cual, está compuesta por 3 glicoproteínas: ZP1, ZP2 y ZP3. La membrana del espermatozoide se une a la ZP3 la cual produce la reacción acrosómica. Esta reacción permite que el espermatozoide pueda interactuar con la membrana del ovocito, para luego unirse a la glicoproteína ZP2 y alcanzar así la superficie del ovocito. (Álvarez-Díaz Jorge Alberto. Año 2007).

Luego de su ingreso al espacio perivitelino se produce la fusión de las membranas de los gametos, y el paso al interior del óvulo. La unión se da en la parte lateral de la cabeza del espermatozoide, ya que es el punto más firme en el segmento ecuatorial. (Álvarez-Díaz Jorge Alberto. Año 2007).

1.4. INFERTILIDAD

En los últimos años, a nivel internacional, se ha ido incorporando progresivamente el concepto de Salud Sexual y Reproductiva (SSR), desarrollado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), y ratificado posteriormente en sucesivos eventos internacionales. (Naciones Unidas. Año 2010).

La salud sexual y reproductiva es una condición de equilibrio físico, mental y social en lo que respecta a los aspectos reproductivos en cada etapa de la vida. En esto se incluye que, tengan la capacidad de tener hijos, cuantos, y en qué momento los desean. Además, se incluye también el derecho de hombres y mujeres a tener acceso informativo de métodos de regulación de la fertilidad. Es importante que estos recursos sean seguros, eficaces, asequibles y aceptables para que el término del embarazo sea controlado en un servicio de salud adecuado. (Organización Mundial de la Salud, Año 2015).

La atención integral de la salud sexual y reproductiva incluye el conjunto de métodos, técnicas y servicios que contribuyen a la salud y al bienestar reproductivo, al prevenir y resolver los problemas relacionados con la sexualidad y la reproducción. (Organización Mundial de la Salud, Año 2015).

1.4.1. Definición de infertilidad

La infertilidad se define como "una enfermedad del Sistema Reproductivo, en la cual existe la incapacidad para lograr un embarazo clínico después de 12 meses o más de relaciones sexuales regulares sin ningún método de anticoncepción". Esta definición se toma paralelamente en comparación con enfermedades terminales como el cáncer o el Sida, de acuerdo al impacto social, familiar y laboral. Además del estigma que los mismos

producen en el núcleo como pareja. (International Committee for Monitorizing Assisted Reproductive Thechnology. Año 2009)

1.4.2. Antecedentes

Aun cuando las estimaciones sobre su incidencia no son precisas ni actualizadas y varían según la zona geográfica de la que se habla, se estima aproximadamente que del 8 al 12% de las parejas experimentan algún problema de infertilidad durante su vida fértil. En los países desarrollados con cobertura total de esta enfermedad, se puede observar que la infertilidad se traduce en un estado constante de sufrimiento personal y alteración del entorno familiar, evidenciado en aislamiento, violencia e incluso riesgo de vida y hasta la muerte. (Willem Ombelet. Año 2009).

En nuestro medio existen limitaciones para poder precisar la verdadera incidencia de infertilidad, pero existen datos que hacen suponer que podría ser del 15% aproximadamente y es exacerbada por factores como la transición demográfica, altas tasas de nacimiento con gran mortalidad infantil, y la reducción en el tamaño de las familias con salud mejorada y mayores oportunidades de desarrollo. (Willem Ombelet. Año 2009).

El manejo integral de los problemas de Salud Sexual y Reproductiva (SSR) debe abordar el tema con una concepción moderna que vaya de acuerdo con su contenido y problemática reales. Teniendo en cuenta que la pareja infértil es una unidad biológica, dejando a un lado conceptos erróneos como infertilidad femenina o masculina, puesto que en muchos casos sólo es posible determinar una subfecundidad de ambos cónyuges. (Willem Ombelet. Año 2009).

Los médicos con formación en Medicina Reproductiva, deben considerar un estudio integral, simultáneo y completo de dos miembros que constituyen la pareja afectada de infertilidad conyugal, trabajar en forma coordinada con el nivel terciario, aportando a la formación, normalización y funcionamiento de policlínicos de infertilidad y unidades de medicina reproductivas. Además de considerar la posibilidad de incluir diversas especialidades médicas y aún asistentes sociales. (Willem Ombelet. Año 2009).

1.4.3. Prevalencia y magnitud de la infertilidad

La infertilidad es un problema de salud importante, observándose un aumento progresivo de su prevalencia, por diversos factores entre los que destaca la postergación del primer embarazo. (Schmidt L, Sobotka T, Bentzen J.G., et. Año 2012).

A nivel internacional, de acuerdo a The World Health Organization: Report of the meeting on the prevention of infertility, se estima que su prevalencia alcanza a un 10-15% de las parejas: un 40% a 45% de los casos aproximadamente afecta a mujeres; un 35% a hombres y, en un 20 a 30% casos, a ambos miembros de pareja.

1.4.4. Nivel primario y Salud Reproductiva

El nivel primario está representado por consultorios urbanos, consultorios rurales y los centros de salud familiar. Si bien atienden baja complejidad, su importancia es central, pues da acceso a la población beneficiaria, siendo la base de la Red Asistencial, según lo establecido en el Sistema de Salud Ecuatoriana y según lo evidenciado en la Conferencia de WHO, 2009.

Para lograr los objetivos de este modelo, se debe favorecer la participación de la comunidad, motivar a las personas usuarias en el autocuidado, entregar orientaciones favorables para la salud y hacer que estos se incorporen al Sistema y accedan a sus prestaciones. (Programa Nacional Salud de la Mujer de Chile. Año 2015)

1.4.4.1. Responsabilidades del nivel primario

- Promoción para la salud
- Pesquisa de la enfermedad
- Pesquisa y tratamiento de comorbilidades según normas
- Derivación oportuna de casos a niveles de mayor complejidad
- Evaluar el impacto de la infertilidad en la calidad de vida de la pareja. (Programa Nacional Salud de la Mujer de Chile. Año 2015).

1.4.4.2. Promoción para la salud

A nivel de atención primaria se pretende llegar a la población de la comunidad con actividad social y educativa sobre la Salud Sexual y Reproductiva, haciendo hincapié en factores de riesgo, planificación familiar y la adecuada asistencia a las instituciones que forman este nivel. (Programa Nacional Salud de la Mujer de Chile. Año 2015).

1.4.4.2.1. Postergación de la maternidad

Las posibilidades de concebir son inversamente proporcionales a la edad de la mujer, especialmente a partir de los 35 años. Las mujeres en edad fértil deben recibir consejería sobre el potencial impacto que conlleva el posponer el embarazo sobre la fertilidad. (Committee on Gynecologic Practice of American College of Obstetricians and Gynecologists. Año 2011).

1.4.4.2.2. Infecciones de transmisión sexual

Tienen un grave impacto en la salud reproductiva de quienes las presentan, se afecta principalmente la vía de transporte y su efectividad de gametos y embriones. Esto es especialmente válido en la mujer, ya que la mayoría de la ITS cursa en forma asintomática. Los usuarios de la Atención Primaria en Salud deben recibir consejería sobre el potencial impacto que conllevan las ITS sobre la fertilidad. Se deben promover políticas de sexo seguro y pesquisa de ITS, especialmente Chlamydia Trachomatis y Gonorrea. (Santana Pérez. Año 2012).

1.4.4.2.3. Obesidad

La infertilidad en mujeres obesas tiene una relación directamente proporcional con la función ovulatoria anormal, que a la vez se mantiene un lazo importante con el Síndrome de Ovario Poliquístico. En un estudio se demostró hay una disminución en la concepción en mujeres obesas, en comparación con mujeres de peso normal. (Chescheir, Nancy. Año 2011).

Es un problema de salud creciente asociada a comorbilidad y a un incremento en la mortalidad. A pesar de que muchas mujeres obesas conservan la capacidad de concebir, se ha determinado que el incremento patológico de grasa corporal repercute en diversos aspectos del aparato reproductivo femenino. Las mujeres en edad fértil deben recibir consejería sobre el potencial impacto que tiene la obesidad sobre la fertilidad junto con un adecuado manejo de los trastornos nutricionales. (The Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine Año 2011).

1.4.4.2.4. Tabaquismo

El consumo de tabaco impacta negativamente la fertilidad del hombre y de la mujer. Se debe apoyar activamente la suspensión del tabaco en las parejas que buscan fertilidad. (Hackshaw A., Rodeck C., Boniface S. Año 2011).

1.4.5. Nivel Secundario y Salud Reproductiva

El nivel secundario está representado por Áreas de Salud de Referencia y Consultorios de Especialidad, de alta y mediana complejidad, según lo dicho en la Conferencia WHO, en el año 2009.

En este nivel, debe hacerse una fusión entre un profesional tipo matrona/on que se capacite en medicina reproductiva, y que tenga la capacidad de juntar el nivel primario, secundario y terciario. Se los debe priorizar en Hospitales de Alta complejidad, y guiada en su totalidad por un médico gineco-obstetra especializado en medicina sexual y reproductiva. (Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Año 2010).

1.4.5.1. Acciones

Debe realizarse una entrevista óptima a la pareja, tomando en cuenta que las condiciones ambientales sean adecuadas, un examen físico oportuno, completando con un estudio ecosonográfico y un espermiograma.

En la anamnesis realizada en el nivel secundario se insistirá en confirmar el diagnóstico, por lo tanto, se debe tener en claro las siguientes preguntas:

- ¿Se ha establecido al menos un año con su pareja actual, teniendo relaciones sexuales no protegidas, es decir, sin uso de condón u otro método anticonceptivo?
- ¿Tiene usted relaciones sexuales vaginales, con penetración del pene, al menos 3 veces a la semana?

Si la respuesta en las dos preguntas anteriores es positiva, se confirma el diagnóstico de infertilidad, siendo a la vez primaria si la pareja nunca ha concebido o secundaria si ya ha concebido anteriormente, incluyendo abortos y embarazos ectópicos. Debe determinarse exactamente el número de años de infertilidad al momento de la consulta. Si la infertilidad tiene más de tres años y/o la mujer, más de 35 años, la pareja debe ser considerada de “alto riesgo” reproductivo, por lo tanto, se deriva al Nivel Terciario. (Devroey P., Fauser B., Diedrich, Kriech. 2010).

Es imprescindible evaluar antecedentes personales, laborales y familiares que pudieran intervenir en la salud general de la usuaria y factores que tengan influencia directa en la fertilidad, produciéndola o empeorándola.

Por lo anterior es necesario preguntar:

- Antecedentes familiares reproductivos, específicamente búsqueda de infertilidad en más de un miembro de las familias. En el caso de la mujer, investigar la edad de la menopausia de su madre.
- Antecedentes mórbidos, sobre todo infecciones de transmisión sexual y quirúrgicos abdominales, ya que estos pueden generar adherencias cicatriciales que afectan la relación tubo ovárica.
- Explorar signos y síntomas que orienten a un hipotiroidismo, tales como percepción de sequedad de piel y cabello, fatiga, desánimo, bradicardia y otros.
- Indagar si hay dificultad para tener relaciones sexuales, asociado o no a dolor. Lo anterior conocido como vaginismo, puede afectar la vida reproductiva y la salud general de la persona, así como su relación de pareja.
- Historia de dismenorrea y dispareunia que pueden orientar a endometriosis.
- Investigar la fecha del último Papanicolau (PAP) y hacerlo, si corresponde según las normas.
- Hábitos perniciosos sobre uso de cigarrillo, drogas y otros.
- Determinar riesgo laboral. Investigar exposición a productos químicos del agro así como a metales, tales como plomo y mercurio, entre otros. (American Society For Reproductive Medicine. Año 2009).

En el examen físico general se debe evaluar:

- Peso.
- Talla.
- IMC.
- Índice cintura-cadera.
- Caracteres sexuales secundarios.

- Distribución del vello corporal,

Al evaluar la anatomía de los genitales externos, vagina y cuello uterino, se debe observar la integridad de la vulva, características del himen y verificar su complacencia, descartar infección vaginal, observar cuello uterino, hacer PAP si corresponde. (American Society For Reproductive Medicine. Año 2009)

1.4.5.2. Evaluación anatómica de útero y ovarios

El examen ginecológico bimanual, que se debe complementar con la Ultrasonografía transvaginal, en todos los casos pues permite amplificar el análisis de la anatomía pélvica. Detecta patología como Pólipos Endometriales, Miomas, sospechar de Malformaciones Mullerianas, reconoce patología anexial (lesiones quísticas, sólidas, mixtas, hidrosalpinx, endometriomas) e incluso evaluar la reserva ovárica mediante el Conteo de Folículos Antrales. Puede ser utilizada dirigida en el estudio de Síndrome de Ovarios Poliquísticos y, de ser necesario en conjunto con medios de contraste, explorar la cavidad uterina (Hidrosonografía) y el factor tubario. (Santiago B. Año 2010)

La sonohisterografía de infusión salina (SIS) es un procedimiento en el cual se suministra suero fisiológico en la cavidad uterina para mejorar su visualización durante una USTV y se complementa con la histeroscopia. Si es factible puede ser realizada en el Nivel Secundario, de lo contrario se derivará la paciente al Nivel Terciario. (Crosignani P., Rubin B. Año 2009).

Además, la Ultrasonografía Transvaginal permite realizar evaluación del período periovulatorio, el mismo que se realiza determinando la presencia de un folículo dominante y su sincronía con las características del endometrio. Es recomendable concentrar las

exploraciones desde aproximadamente cuatro días antes y hasta un día después de la sospecha de ovulación. Esto permite determinar fundamentalmente, si el ciclo que se está evaluando fue ovulatorio. (Santiago B. Año 2010).

1.4.5.3. Evaluación de la función ovárica

Se guiará en investigar la regularidad de los ciclos menstruales, tomando como referencia el último semestre o año. Es catalogado un ciclo regular cuando la menstruación ocurre con intervalos de 25 a 35 días. Según ello, las mujeres pueden tener ciclos regulares o irregulares. (Saunders R., Shwayder J., Nakajima., Año 2011).

- Ciclos Regulares: Comienza su evaluación mediante seguimiento folicular ecográfico que se inicia en la fase folicular temprana y tiene por objeto documentar ovulación, caracterizar el diámetro folicular previo a la ruptura, caracterizar el grosor y la característica específica endometrial, además del moco cervical. (Saunders R., Shwayder J., Nakajima., Año 2011).
- Ciclos irregulares pueden ser:
 - Amenorrea, definida como falta de menstruación o períodos inter-menstruales mayores o iguales a tres meses
 - Oligomenorrea, definida como falta de periodicidad en las menstruaciones, pero con intervalos menores de tres meses
 - Polimenorrea, definida como períodos inter-menstruales inferiores a 25 días que pueden traducir anovulación u ovulación disfuncional. (Saunders R., Shwayder J., Nakajima., Año 2011).

La progesterona sérica en fase lútea media (día 22-24 del ciclo) con niveles sobre 4 ng/ml, se considera el mejor método para confirmar ovulación. También se puede realizar seguimiento ultrasonográfico. (Saunders R., Shwayder J., Nakajima., Año 2011).

Si se sospecha disfunción, se debe complementar el estudio con hormona folículo estimulante (FSH) y estradiol (E2) en fase folicular temprana (día 3 del ciclo), prolactina sérica (PRL) y hormona estimulante del tiroide (TSH). (Saunders R., Shwayder J., Nakajima., Año 2011).

1.4.5.4. Evaluación de la reserva ovárica

La reserva ovárica (RO) equivale a la cantidad de folículos primordiales y los folículos en reposo que establecen el potencial reproductivo de una mujer; pero tan solo se puede acceder a la cohorte de folículos antrales presentes en el ovario, y de esta deducimos el estado global que construye la RO. (Bingol B., Gedikbasi A. Año 2011).

La edad cronológica de la usuaria es el mayor determinante de la RO, pero existe una variabilidad individual en la tasa de envejecimiento ovárico. Por lo anterior se hace necesario un test que permita evaluar RO. En este sentido la medición sérica de FSH y el recuento de folículos antrales (AFC) mediante Ultrasonografía Transvaginal en fase folicular temprana son los test de mayor utilización en Medicina Reproductiva. Actualmente el AFC es considerado el mejor test para predecir la respuesta ovárica y por ende la reserva ovárica. (Bingol B., Gedikbasi A. Año 2011).

La RO permite jerarquizar mejor a las usuarias que podrían tener una inadecuada respuesta en caso de ser necesaria alguna TRA, en cada extremo de la balanza. (Hsu A., Arny M., Knee A., Bell C. Año 2011).

Por lo anterior se justifica la difusión y entrenamiento de profesionales médico ecografista y matronas(es) entradas(os) en efectuar el AFC. Si se identifican menos de 7 folículos antrales, la mujer debe ser referida a un centro especializado por sospecha de reserva ovárica disminuida. (Hsu A., Arny M., Knee A., Bell C. Año 2011).

La hormona antimulleriana debiera usarse en aquellas usuarias con FSH alterado y AFC bajo, en el nivel terciario.

1.4.5.5. Evaluación de las trompas de Falopio

Debroy P., Fauser BC, en su estudio de como improbar el manejo de la infertilidad, 2011. Las obstrucciones parciales o totales de las trompas de Falopio o las adherencias periováricas y de la pelvis menor son, de forma aislada o en combinación con otras patologías, responsables de aproximadamente el 15 a 30% de las causas de infertilidad.

Su estudio debe ser precedido por el espermiograma, ya que la identificación de un factor masculino severo con indicación de terapias de alta complejidad hace innecesario someter al componente femenino de la pareja o procedimientos de permeabilidad tubaria. (Debroy P., Fauser BC. Año 2011).

Anamnesis: Debe sospecharse obstrucción de las trompas de Falopio, o impedimento en la captación de óvulos por inadecuada relación tubo-ovárica, en mujeres con antecedentes de procesos inflamatorios pelvianos, antecedentes de infecciones vaginales a repetición, muchas parejas sexuales. También debe sospecharse frente a antecedentes de embarazo ectópico, independiente del tratamiento recibido y cirugías abdomino-pélvicas, con o sin peritonitis.(Debroy P., Fauser BC. Año 2011).

Examen físico y ultrasonido convencional: Exceptuando la presencia de grandes hidrosalpinx, la identificación de patología tubaria y peritoneal es inaccesible al examen físico y ecográfico. (Marconi, G. Año 2008).

La evaluación de las trompas sólo es posible mediante exámenes complementarios como la histerosalpingografía (HSG) y laparoscopia con cromoperturbación (LPC). La histerosalpingografía es el test de primera línea con grado de recomendación A, para la exploración de la permeabilidad tubaria, ya que ha sido sometido favorablemente a estudios comparativos con la laparoscopia con cromoperturbación. (Saunders R., Shwayder J, Nakajima S. Año 2011).

Belisle y colaboradores en un grupo de mujeres en que se informó tenían trompas permeables a la HSG, observaron que un 18% tenían algún grado de obstrucción o adherencias peritubarias a la LPC y en un 34% se encontró Endometriosis y/o Miomas.

Hay mucha evidencia sobre lo importante que es realizar tamizaje para Chlamydia trachomatis antes de cualquier tipo de procedimiento de instrumentalización uterina. (Practice Commite of the American Society for Reproductive Medicine. Año 2012). De no realizarlo, debe realizarse profilaxis antibiótica y analgésica previa al procedimiento.

Siendo la laparoscopia “goldstandard”, por ser un procedimiento más invasivo, es de segunda línea excepto cuando hay antecedentes de cirugías previas, embarazos ectópicos, procesos inflamatorios pelvianos o cirugía pélvica previa. A esto se agrega la sospecha de otras enfermedades, como endometriosis y la presencia de lesiones anexiales o uterinas que tengan indicación quirúrgica. En estos casos la laparoscopia es la primera opción. (Marconi, G. Año 2008).

1.4.5.6. Evaluación del factor masculino

Explorar frecuencia coital, presencia de disfunciones sexuales tales como dificultad para erección, falta de orgasmo, falta de eyaculación, eyaculación precoz.

Investigar historia de criptorquidia, infecciones de transmisión sexual, dolor en los genitales externos, antecedentes de traumatismo testicular, uso de drogas que pueden afectar espermatogénesis, uso de anabólicos y finasteride. Investigar aspectos laborales, como exposición a factores ambientales, tales como fertilizantes, uso de herbicidas en el campo, exposición a metales, entre otros, plomo y mercurio. (World Health Organization. Año 2010).

1.4.5.6.1. Espermiograma

Si bien es cierto, el estudio inicial del semen según los criterios OMS tienen buena sensibilidad (89,6%), es pobre en especificidad. Lo anterior ocurre en parte por la amplia variabilidad de los parámetros seminales dentro de cada individuo a lo largo del tiempo. (World Health Organization. Año 2010).

Por tal razón, un solo examen de espermiograma puede detectar falsamente una anomalía hasta en el 10% de los casos, lo que se reduce a un 2% en caso de contar con 2 exámenes. (World Health Organization. Año 2010).

Por lo anterior, si el espermiograma realizado bajo los criterios OMS resulta normal, no es necesario repetirlo.

En caso de detectar alguna anomalía, el tiempo óptimo para volver a repetirlo debiese ser de tres meses (de acuerdo con el ciclo completo de espermatogénesis), sin embargo la

ansiedad de la pareja ante este retraso pudiese ante este retraso pudiese hacer plantear, en conjunto con ellos, un tiempo menor. (La Marca A., Sighinolfi G., Radi D. Año 2010).

En caso de tener 2 exámenes alterados, el varón deberá ser sujeto de evaluaciones más detalladas de la función espermática en el Nivel Terciario, siempre en el contexto de una adecuada interpretación clínica de los hallazgos sugeridos por el examen. (La Marca A., Sighinolfi G., Radi D. Año 2010).

1.4.5.6.2. Valores de referencia para el análisis seminal

Valores de Referencia para el análisis seminal (OMS 2010)

- Volumen: 1,5 mL o más
- pH: 7,2 o más.
- Concentración espermática: 15 millones espermatozoides/ml o más.
- Número Total de espermatozoides: 39 millones o más
- Vitalidad: 58% o más vivos.
- Motilidad (motilidad progresiva + motilidad no progresiva):40%
- Motilidad Progresiva. 32%
- Morfología: 4% Kruger
- Leucocitos: menos de 1 millón por ml.

Evaluado dentro de los siguientes 60 minutos de emitida la muestra.

Implementar espermiograma en el nivel terciario y/o secundario.

1.4.6. Nivel terciario y Salud Reproductiva

Se representa por los Servicios de Obstetricia y Ginecología de Hospitales de Mediana y Alta Complejidad. Los cuales a su vez rigen los centros de terapéutica de baja complejidad y alta complejidad. (Crosignani P., Rubin B. Año 2009).

El manejo actual de la patología estructural se debe realizar buscando minimizar la agresión quirúrgica a fin de restaurar la anatomía y función del aparato reproductivo implementando los avances de la endoscopia ginecológica y el concepto de cirugía mínimamente invasiva. Estas tecnologías beneficiarán además a mujeres sin deseos de fertilidad lo que refuerza su implementación en este nivel. (Johnson N, van Voorst S., Sowter M., Strandell A. Enero 2010).

Debe también desarrollarse terapias de reproducción médicamente asistida de baja complejidad (Estimulación de la Ovulación + Inseminación Intrauterina) con altos estándares de calidad así como terapias de alta complejidad (IVF/ICSI) que corresponden a las Técnicas de Reproducción Asistida (TRA) o en su defecto establecer o reforzar los convenios para derivar adecuadamente a las pacientes.

1.4.6.1. Cirugía ginecológica para el desarrollo de la cirugía reproductiva mínimamente invasiva

La Cirugía reproductiva comprende los procedimientos quirúrgicos realizados para diagnosticar, conservar, corregir, y/o mejorar la función reproductiva.

1.4.6.1.1. Implementación y desarrollo de la Laparoscopia Ginecológica

A su innegable rol diagnóstico en la evaluación del factor tubo-peritoneal, se agrega un rol terapéutico en continuo desarrollo. Salim S., Won H., Nessbitt y colaboradores en 2012 en su revisión crítica argumentan que lo anterior permite recomendar la implementación de los recursos humanos y físicos, a fin de ofrecer a las mujeres infértiles estudios y tratamientos seguros, realizados por personal debidamente entrenado en todos los establecimientos del Nivel Terciario.

1.4.6.1.2. Implementación y desarrollo de la Histeroscopia

La Histeroscopia permite al clínico la observación directa de la cavidad uterina, así como su abordaje quirúrgico óptimo. En la guía de Fabres C., Arriagada P., Fernández C. y colaboradores, 2012 es reconocida como el gold estándar en el estudio de la cavidad endometrial, siendo la vía más racional, segura y costo-eficiente, para el tratamiento de las patologías endometriales estructurales causantes o asociadas a problemas reproductivos como pólipos, miomas submucosos, sinequias, defectos en la cicatriz de cesárea, cuerpos extraños o septos uterinos. Por lo anterior debe ser implementada en el Nivel Terciario.

No obstante, por lo anterior, no se recomienda su utilización universal en el estudio de la pareja infértil sino que su uso está restringido a casos en que se ha detectado o se sospecha de patología endometrial, según el resultado de exámenes menos invasivos como la HSG o el USTV. (Johnson N, van Voorst S., Sowter M., Strandell A. Enero 2010).

1.4.6.1.3. Microcirugía tubaria

En general el factor tubario da cuenta del 25 a 35% de las causas femeninas de infertilidad, llegando en algunos reportes de poblaciones específicas a superar el 80%. (Red Latinoamericano de Reproducción Asistida. Año 2005).

La microcirugía es por definición aquella intervención quirúrgica que ocupa dispositivos de amplificación óptica. Su implementación en ginecología se remonta a los trabajos pioneros de Walz en 1959 y comprende procedimientos como adherenciólisis, fimbrioplastías, salpingoneostomías, reimplantes tubarios y recanalizaciones. En términos globales sus resultados, que dependen de la integridad de la mucosa oviductal, son inferiores a las TRA que ocupan una posición dominante como tratamiento para las pacientes con factor tubario. (Saunders R., Shwayder J., Nakajima S. Año 2011).

La excepción más notable a lo anterior es la recanalización tubaria realizada por microcirugía en pacientes de buen pronóstico. Esta comprende los procedimientos de reversión por minilaparotomía asociada a sistemas de magnificación, laparoscópica, o más recientemente, robótica. Descartada la presencia de una indicación formal de FIV/ICSI, como por ejemplo un factor masculino severo, la recanalización ofrece, de ser técnicamente factible, una probabilidad de embarazo en cada nuevo ciclo, natural o inducido, con tasas acumulativas que pueden superar el 75% y un riesgo quirúrgico en general bajo. Por cierto, ante una sospecha de éxito, se deberá siempre descartar un embarazo ectópico ya que el riesgo estimado oscila entre un 4 y 10%. (Pabuçcu R, Gomel V. Año 2004).

Si bien la literatura no aporta estudios de buena calidad en casos seleccionados de lesiones tubarias leves a moderadas de la porción distal de la trompa, la adherenciólisis y la

salpingostomía ofrecen tasas de embarazo de hasta un 60% en función de la habilidad del cirujano y el contexto clínico. En el otro extremo del espectro de la enfermedad se ha documentado en estudios prospectivos randomizados que los hidrosalpinx severos, lejos de intentar ser reparados, tienen indicación de salpingectomía, preferentemente laparoscópica, para mejorar los resultados de las TRA. (Devroey P., Fauser B., Diedrich K. Año 2010).

En el otro extremo del espectro de la enfermedad tubaria, se ha documentado en estudios prospectivos randomizados que los hidrosalpinx severos, lejos de intentar ser reparados, tienen indicación de salpingectomía, preferentemente laparoscópica, para mejorar los resultados de las TRA. (Devroey P., Fauser B., Diedrich K. Año 2010).

Sin embargo Pabucco R., Onalan G., Kaya C. en su estudio en 2004 sobre la eficiencia del embarazo, por histeroscopia establece que tanto la candidata ideal para cirugía tubaria reconstructiva es una mujer joven, sin otro factor de infertilidad y con anatomía tubaria susceptible de ser reparada con éxito por un equipo multidisciplinario experimentado.

1.5. TERAPIAS DE REPRODUCCIÓN MÉDICAMENTE ASISTIDA DE BAJA COMPLEJIDAD (EOC/IA)

1.5.1. TERAPIAS DE REPRODUCCIÓN MÉDICAMENTE ASISTIDA DE BAJA COMPLEJIDAD (EOC/IA)

La Organización Mundial de la salud define a la Reproducción Médicamente Asistida (RMA) como: “La Reproducción lograda a través de la inducción de ovulación, estimulación ovárica controlada (EOC), desencadenamiento de la ovulación, técnicas de

reproducción asistida (TRA), inseminación intrauterina, intravaginal o intracervical, con semen esposo o pareja o de un donante. (Zegers-Hochschild F, 2009).

Al enfocarse en Terapia de Reproducción asistida que corresponden a la más alta complejidad terapéutica en Medicina Reproductiva, el resto de las terapias de Reproducción se van a considerar de baja complejidad en el nivel terciario, sobretodo en el nivel secundario (Zegers-Hochschild F, 2009)

La inseminación artificial (IA), es el deposito instrumental de semen del esposo o pareja (IAH. Inseminación artificial homologa) o de un donante procesado en el laboratorio para mejorar su calidad, en el aparato genital femenino con el objetivo de conseguir la gestación. Al hablar de inseminación artificial se puede dar vía vaginal, intrauterina y cervical. (Cochrane, 2010)

La inseminación artificial se utiliza cuando una pareja no consigue la gestación mediante relaciones sexuales espontaneas o con coito programado, después de 12 meses hasta 24 meses, ya que esta aumenta las probabilidades de embarazo en parejas debidamente estudiadas y que durante el procedimiento este correctamente indicado (Cohlen, 2010)

En busca de mejorar las probabilidades de éxito se puede asociar a un protocolo de estimulación ovárica controlada (EOC), se debe tener en cuenta e informar

adecuadamente a la pareja de que existe mayor riesgo de embarazo múltiple asociado a esta intervención. (Minsal, 2015)

1.5.2. Estudio previo a la IA

- Confirmación de permeabilidad tubárica (al menos una trompa)
- Determinaciones hormonales en fase folicular temprana
- Serología de ambos conyugues (RPR, HIV, Hepatitis B y C)
- Espermiograma y recuperación de espermatozoides móviles (REM)
- Exploración ginecológica completa y ecografía transvaginal

1.5.3. Indicaciones de la IA

- Al enfocarnos en factor masculino: encontramos en una revisión Cochrane (2011) en el cual no se encuentra evidencia para recomendar o negar el uso de Inseminación artificial con o sin EOC siempre que la REM sea mayor o igual a 1 millón y que no exista alteración severa de morfología espermática según lo revisado en (Cochrane, 2004), el valor que se coloca de referencia para REM puede tener sus variaciones dependiendo de laboratorio por lo que se debe mantener siempre un control de los resultados obtenidos.

- Incapacidad de depositar semen en la vagina (impotencia psicógena u orgánica, eyaculación retrograda, disfunción vaginal e hipospadias severas). En patologías psicógenas se realizarán inseminaciones tras el fracaso de terapia psicológica de común acuerdo por la pareja y especialista tratante. (Misal, 2015)
- Infertilidad a causa desconocida: factor uterino, endometriosis leve (grado I-II), disfunción ovárica y factor cervical
- Esterilidad de origen desconocido.

Al analizar estudios, ensayos, meta-análisis y revisión de Cochrane, se evidencia el apoyo en la inseminación en las indicaciones que se encuentran descritas. Los estudios realizados al tema demuestran diferencias significativas de tasas de gestación comunes en ciclos estimulados.

1.5.4. Factores pronósticos de la IA

Son factores de mal pronóstico en IA:

1. Edad de la mujer mayor o igual a 40 años.

2. Antecedente de cirugía pélvica, endometriosis, entre otros.
3. REM <1 millón de espermios móviles separados.
4. Duración de la infertilidad >5 años.
5. Reserva ovárica disminuida.
6. Tres o más ciclos de tratamiento de baja complejidad previos.

Son factores de buen pronóstico en IA:

1. Edad de la mujer menor de 35 años.
2. REM mayor o igual 5 millones.
3. Duración de la infertilidad menor a 3 años.
4. Menos de 3 ciclos previos de EOC + IA.
5. Reserva ovárica normal.
6. Respuesta multifolicular.

1.5.5. Número de ciclos a realizar

Hay un mayor porcentaje de embarazos que se obtienen en los tres primeros ciclos de tratamiento después de estos ciclos la efectividad se disminuye drásticamente hasta llegar a ser mínima después de 6 ciclos. Si realizando todo el proceso de los tres ciclos

realizados en óptimas condiciones no se lograría la gestación, las TRA representan una alternativa diagnóstico-terapéutica. (Minsal, 2015).

1.5.6. Protocolos de tratamiento

La inseminación artificial asociada a la estimulación ovárica controlada van a aumentar beneficiosamente las tasas de embarazo respecto de la inseminación artificial en ciclo espontáneo. (Bajo, J, 2009).

Se ha encontrado suficiente evidencia científica para sustentar de forma rutinaria la estimulación ovárica controlada, asociada a la inseminación artificial en tratamientos de baja complejidad. Lo ideal en estos procesos sería alcanzar el desarrollo de 2 folículos maduros. (Sefertilidad, 2008).

1.5.6.1. Citrato de clomifeno

El citrato de clomifeno (CC) pertenece al grupo de los SERMs (Selective estrogen receptor modulators), poseen una acción antiestrogénica y estrogénica débil, dependiendo del efector. Bloquea selectivamente los receptores hipotalámicos de estrógeno, inhibiendo la retroalimentación negativa de los niveles plasmáticos de

estradiol. de esta manera el hipotálamo responde liberando GnRH que inducen la secreción de FSH Y LH por la hipófisis, estimulando así la foliculogénesis y la ovulación. (Deaton, 2009), un estudio randomizado, ensayo controlado sobre el citrato de clomifeno y la inseminación artificial en parejas con infertilidad de origen desconocido.

Su efecto antiestrogénico sobre el moco cervical y el endometrio, se evidencia una tasa de embarazo (hasta 15% en pacientes con síndrome de ovario poliquístico) menor a la esperada en función a su éxito en inducir ovulación (80%), (Thessaloniki, 2012), Respecto a la dosis todo manejo debe ser individualizado iniciando en el tercer día del ciclo con 50 mg/día por 5 días e incrementando la dosis diaria de no ver alguna respuesta hasta llegar a los 200 mg. La FDA no aprueba superar la dosis de 150 mg diarios de citrato de clomifeno, en dosis menores se puede administrar en pacientes que demuestren una exquisita sensibilidad a esta droga (12,5 a 25 mg/día). Cuando un folículo alcance un diámetro igual o mayor a 18 mm, se desencadenará la ovulación mediante administración subcutánea de 250 microgramos de HCG recombinante o de 5000 UI de HCG urinaria. (Thessaloniki, 2012)

Al realizar la estimulación se observa el desarrollo de más de dos folículos, se recomienda cancelar el ciclo. Si bien el citrato de clomifeno tiene menor eficacia que las gonadotropinas y requiere un uso cuidadoso porque mantiene tasas elevadas (10%) de gestación múltiple, sigue siendo fármaco de primera línea en EOC para terapias de

RMA de baja complejidad, aunque su mejor indicación se da en disfunciones ovulatorias hipotálamo-hipofisarias normoestrogénicas, donde los resultados son óptimos con costos económicos mínimos, puede ser un buen tratamiento para pacientes con defectos de fase lútea (Minsal, 2015), otra indicación como tratamiento empírico de infertilidad sin causa aparente donde se busca corregir disfunciones ovulatorias sutiles y aumentar el número de gametos que interaccionan al asociar a inseminación artificial, estos antecedentes se ha puesto en duda es difícil recomendar , pero está basada en evidencia controversial sea limitada a la realización de no más de cuatro ciclos en parejas con ISCA, con o sin IA asociada, pero tomando en cuenta la vigilancia es individual.(Thessaloniki, 2012)

1.5.6.2. Letrozol

Letrozol (LTZ) pertenece junto al anastrozol al grupo de inhibidores de la aromatasas no esteroideas de tercera generación, suprimen la biosíntesis de estrógenos a través del bloqueo reversible del complejo enzimático de la aromatasas, pertenece a la tercera generación, no esteroideas (Hinojosa, 2010), desarrollado para tratamiento de cáncer de mama hormono-sensible se ha incorporado en los protocolos de EOC, al realizar un bloqueo en la aromatasas se genera disminución transitoria de los niveles de estrógeno circulante, se genera aumento en liberación de gonadotropinas, se da ambiente androgénico intrafolicular aumentando la sensibilidad a FSH por mayor expresión de receptores. (Minsal, 2015)

Su dosificación se da 2,5 o 5 mg/día iniciando en el tercer día del ciclo por vía oral completando 5 días de tratamiento, al realizar una comparación con CC se demuestra que tienen efectos similares en la foliculogénesis pero sin alteraciones del grosor endometrial, su efecto es de corta duración lo que resalta la diferencia con el citrato de clomifeno, se encuentran tasas iguales e incluso superiores de embarazo (20%) al compararlo con citrato de clomifeno (Hughes, 1997)

Al referirse al embarazo múltiple se da menores tasas, la diferencia con citrato de clomifeno es que letrozol induce con mayor frecuencia desarrollo monofolicular, hay varios estudios análisis realizados donde consideran que letrozol como inductor de ovulación de primera línea que incluso desplaza al citrato de clomifeno, por otro lado hay varios estudios más cautos donde no hay sustento para afirmar dichas conclusiones y se dice que hasta el momento letrozol es aprobado para tratamiento de cáncer mamario. (Minsal, 2015), se realizó en el 2012 un meta análisis donde se compara CC con LTZ, se demuestra su efectividad en inducir la ovulación, pero no hay valores significativos en tasa de ovulación, embarazo, parto o aborto, donde se cuestiona su principal ventaja. (Minsal, 2015)

1.5.6.3. Gonadotropinas

Existen protocolos con dosis bajas de gonadotropinas, que se constituyen como tratamiento de elección para mejorar resultados de inseminación artificial. Al enfocarnos en su origen puede ser recombinante e urinario al hablar de recombinante son tan eficaces como las de origen urinario. En general se prefiere las recombinantes por su alta pureza, homogeneidad entre lotes, trazabilidad y comodidad para las pacientes. Aunque las de origen urinario altamente purificadas, son una opción válida y algo más económica. De lo anterior se desprende que pueden ser la elección inicial según el contexto clínico y los recursos existentes o ser una segunda línea luego de tres (máximo seis) ciclos fallidos en que se usó CC o LTZ. (Zeyneloglu H, 2009).

Para valorar la estimulación ovárica se deberá comenzar entre 3-5 día del ciclo. Se podrá comprobar la ausencia de 37,5 a 50 UI de FSH por día, en mujeres con ovarios de aspecto poliquístico y de 50-75 U/día en el resto de las mujeres. Se hará seguimiento por medio de ecografía tras 4 días de tratamiento, momento en el cual se ajustará la dosis según la respuesta, se hará seguimiento de los controles sucesivos. (Beneyto, 2003) Cuando un folículo alcance un diámetro igual o mayor a 18 mm se desencadenará la ovulación mediante administración subcutánea de 250 microgramos de HCG recombinante o de 5000 UI de HCG urinaria. Al momento de realizar la estimulación se observa el desarrollo de más de dos folículos se cancelará el ciclo. (Ragni G, 2012)

Para iniciar un manejo adecuado de tratamiento tras el primer ciclo, se deberá modificar en función de lo aprendido al revisar la respuesta individual de la paciente

- Si se produjo un desarrollo monofolicular, se puede incrementar la dosis de inicio de 25-37,5 UI de FSH por día o mantener si el objetivo es precisamente desarrollo de un solo folículo.
- Si se consiguieron 2 folículos, se mantendrá la dosis.
- Si hubo 3 o más, se reducirá la dosis en 25-37,5 UI/día.

1.5.6.4. Manejo quirúrgico del SOP como alternativa al uso de gonadotropinas

Al hablar de Síndrome de ovario poliquístico se debe tomar en cuenta que afecta entre el 5 y 10% de mujeres en edad fértil, en relación a tratamiento quirúrgico los pioneros fueron Stein y Levethal, se realizó una resección en cuña del 50- 75% del ovario en 7 mujeres como resultado se obtuvo la reposición de menstruación en todas y embarazo en dos pacientes, en revisiones posteriores delimitaron agresión quirúrgica optima a un acceso con laparoscopia para poder realizar 4 a 10 perforaciones puntiformes este proceso se lo conoce como “drilling ovárico” (Salazar, 2015)

Se revisó un meta-análisis de 9 estudios prospectivos randomizados donde se realiza una comparación de “drilling” ovárico y EOC con gonadotropinas en pacientes que han generado resistencia al citrato de clomifeno en el cual no se observan diferencias significativas en embarazo ni en nacidos vivos. Lo que si se concluye es la disminución de embarazos múltiples en casos que se realizó procedimiento quirúrgico. (Minsal, 2015)

Indicaciones: para realizar drilling ovárico se debe analizar el caso de cada paciente sería más beneficioso en mujeres jóvenes con bajo riesgo quirúrgico y que es resistente a citrato de clomifeno.(Salazar, 2009)

- Restricción a tratamiento de gonadotropinas
- Prevalencia para desarrollar efectos adversos severos al utilizar EOC con gonadotropinas en dosis bajas
- Falta de monitorización de un ciclo requerido en la utilización de gonadotropinas

Resultados:

Según los casos estudiados el 50% necesito terapias complementarias, se sugiere el uso de citrato de clomifeno en caso de que transcurridas las 12 semanas no se ha establecido la ovulación y reservar el uso de gonadotropinas como alternativa de segunda línea. (Escudero, 2012).

1.5.7. Preparación seminal

Existen dos técnicas de preparación seminal son.

- Separación de gradientes de densidad
- Swin-up

En un estudio realizado por Boomsma y Heineman, 2011 ninguna de las dos técnicas ha demostrado mejores resultados por lo que no se puede utilizar una técnica específica.

1.5.8. Inseminación intrauterina versus intracervical

Al momento de tener la muestra de semen puede colocarse en diferentes zonas del aparato genital femenino, se ha demostrado y documentado mayor efectividad con inseminación intrauterina por su alta efectividad en comparación con inseminación intracervical.(Salazar, 2015)

1.5.9. Criterios de cancelación

Para poder realizar un análisis de costo-beneficio se deberá hacer un balance entre nacidos vivos y el riesgo de embarazos múltiples, se recomendará cancelar un ciclo si durante el seguimiento de la EOC se desarrolla 3 o más folículos, toman mayor precaución en embarazo múltiple (Duran, 2011).

Número de inseminaciones por ciclo:

No se define cual es la ventaja de realizar dos inseminaciones sobre una, se conoce de la evidencia actual que no exista hasta momento beneficio de realizar inseminaciones múltiples.(Minsal, 2015)

Lo recomendable es programar una sola inseminación entre las 24 a 48 horas posteriores a la administración de la HCG (Cantineau, 2009) quienes demostraron en su estudio que una sola inseminación es suficiente.

1.5.10. Monitorización del ciclo

La monitorización seriada de los niveles de estradiol, no proporciona una tasa superior de embarazo a la monitorización exclusivamente ecográfica, si bien puede proporcionar elementos de juicio para la toma de decisiones en casos específicos. (Saleh A, Tan SL, Biljan MM, Tulandi T. 2010),

1.5.11. Técnica de inseminación

Se debe tomar en cuenta que, al hablar de las técnicas de inseminación, la más efectiva es la intrauterina (IUU), se recomienda no usar pinzas de Pozzi y procurar no lesionar el fondo uterino para prevenir algún tipo de sangrado, se debe colocar a la paciente en posición de litotomía y se expone al cérvix uterino mediante una especuloscopia, al atravesar el canal cervical con un catéter ad-hoc para poder depositar la muestra espermática en la cavidad uterina. (Minsal, 2013), se sugiere el reposo de 10 a 20

minutos después de realizar la inseminación lo cual mejoraría la tasa de embarazo de un 4,4% a 13,3% (Saleh, 2011).

1.5.12. Suplementación de la fase lútea

Para poder realizar la suplementación es fundamental empezar con progesterona y está indicada en la EOC para baja complejidad, que se realizara con gonadotropinas y recientemente con letrozol, se sugiere el uso de 200 a 400 mg de progesterona natural vía vaginal, se ha demostrado menores efectos que por vía oral. (Minsal, 2015).

1.6. TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN DE ALTA COMPLEJIDAD

Todos los tratamientos o procedimientos que incluyen manipulación tanto de ovocitos como de espermatozoides o embriones humanos para estableciemitnos de un embarazo están en el grupo de TRA, según lo describe la OMS, Esto incluye, pero no está limitado sólo a la fecundación in vitro (FIV) y la transferencia embrionaria (TE), la transferencia intratubárica de cigotos, la transferencia intratubárica de gametos, o embriones y el útero subrogado. Las TRA no incluyen la inseminación artificial. (Organización Mundial de la Salud, 2010).

Para la realización de los TRA se necesita de personal especializado, equipos adecuados para este tipo de tratamientos que se pueda usar los siete días de la semana en cada periodo a realizar los ciclos terapéuticos. Cada persona que necesite de este tratamiento debe ser evaluada por medio de la red asistencial y después de su exanimación ser

derivadas a centros de alta complejidad certificados para la realización del mismo. (Schwarze, 2012).

Todo centro de alta complejidad puede realizar, fertilización in vitro (FIV), inyección intracitoplasmática (ICSI), vitrificación de embriones en desarrollo y blastocistos, criopreservación de gametos, Transferencia intratubaria de gametos (GIFT), de óvulos micro-inyectado (SOFT) y de cigotos y embriones. Se debe tomar en cuenta la transferencia intrauterina de embriones en desarrollo este procedimiento se puede realizar con gametos de la pareja (autólogos), y gametos donados (heterólogos), (Schwarze, 2012).

1.6.1. Historia de la FIV y cronología de la historia

A lo largo de los años se han incrementado el progreso de reproducción asistida, especialmente desde el nacimiento de Brown Louise en Inglaterra en el año de 1978, donde se obtuvo el primer bebé producto de la fusión extracorpórea de gametos y la tenacidad y profesionalismo de los pioneros, Robert G, Edwards y Patrick Steptoe.

1.6.2. Antecedentes

Al realizarse una fusión de un ovulo y un espermatozoide humanos fuere de la mujer y transferencia posterior del embrión resultante del útero, es relativamente un hecho reciente y de rápida evolución que se ha convertido en una nueva técnica para solucionar los problemas de la pareja estéril. Los primeros reportes de una implantación exitosa y embarazo posterior al uso de esta técnica en seres humanos se publicaron durante la década de los 70. Desde esa época hasta la fecha las técnicas conocidas como fertilización in vitro (FIV), transferencia de embriones (TE), y transferencia intratubaria de gametos (GIFT) han conducido a nuevos conocimientos sobre la interacción de los gametos y el desarrollo embrionario temprano, así como el advenimiento de miles de embarazos normales. Actualmente en países como Holanda, Reino Unido, Francia y Australia estas técnicas son responsables del 1 al 2% de todos los nacimientos. (Redlara)

La historia de la FIV tiene sus orígenes en 1890 cuando Walter Heape transfirió exitosamente embriones de conejo. Heape tomó dos embriones recuperados después de lavar las trompas de una coneja fecundada horas antes y luego transfirió éstos embriones a los trompas de una coneja de raza belga; después de algunos días nacieron 6 conejos completamente sanos.

Por los estudios de Heape, los científicos se mostraron más interesados en la posibilidad de poder cultivar embriones en laboratorio, con lo que se perfeccionó el estudio del desarrollo embrionario temprano. La mayoría de medios utilizados en esa época utilizaban plasma sanguíneo, suero o fluidos biológicos no muy bien descritos. En 1949, John Hammond Jr., descubrió un medio complejo que permitió que un embrión de ratón

de 8 células sobreviviera hasta blastocisto. Whitten demostró que con medios más sencillos se podía tener el mismo desarrollo.

1.6.3. Inicios de la FIV

Los intentos por lograr la FIV pasaron por varias etapas de investigación. Muchos científicos exponían los óvulos recuperados de las trompas, útero o folículos de conejos, ratones o hámsteres a espermatozoides provenientes del epidídimo o del eyaculado. Se creía que el simple hecho de juntar al espermatozoide con el óvulo resultaba en fertilización. Claro que la presencia del espermatozoide dentro del óvulo, la salida del segundo cuerpo polar y el clivaje son todos indicadores importantes de fertilización, pero cada uno por su lado no son suficientes para distinguir una fertilización normal de otros fenómenos. (Valencia, 2002).

Lo que se creía que era un clivaje embrionario en los estudios anteriores, lo más probable es que fue el producto del clivaje espontáneo de un óvulo no fertilizado. En 1951 Chang y Austin descubrieron, de forma separada, el fenómeno de capacitación espermática: cambios físicos por el que el espermatozoide debe pasar si es que quiere adquirir la capacidad de penetrar al óvulo. (Valencia, 2002).

Después de este descubrimiento los científicos se volvieron conscientes de la dificultad en la selección de criterios apropiados para la FIV y poder diferenciarlos de la activación partenogénica del ovocito. En 1959 Chang superó esta barrera y logró el

nacimiento de unos conejos como resultado de la FIV, cambiando las técnicas utilizadas para obtener fertilización en conejos con la técnica de transferencia de Heape. (Valencia, 2002).

1.6.4. Desarrollo de la FIV y transferencia de embriones en humanos

Con el éxito alcanzado por Chang con la fertilización in vitro de conejos, los científicos de los años 60 que trabajaban en laboratorios de animales tenían a su disposición ya varios procedimientos: la colección y capacitación de espermatozoides, la recuperación de óvulos maduros al lavar las trompas, la fertilización in vitro, el cultivo del embrión resultante y la transferencia de este embrión a su madre genéticamente igual o a una madre subrogada. Durante las décadas de 1960 y 1970, los investigadores se vieron sometidos a una gran presión para encontrar nuevos métodos para tratar el factor tubario severo de esterilidad en los seres humanos. (Valencia, 2002).

La hiperestimulación ovárica en mujeres se describió por primera vez a finales de 1960 cuando se utilizó la hormona folículo estimulante humana (FSH) para aumentar la producción de óvulos en pacientes con posibles problemas citogenéticos. Steptoe y Edwards usaron una técnica similar en 1970 usando gonadotropina postmenopáusicas humana, y fueron ellos quienes en 1978 lograron el primer embarazo en seres humanos utilizando FIV, pero durante un ciclo natural. (Valencia, 2002).

Previo a éste gran acontecimiento el mismo equipo médico logró un embarazo anterior, pero resultó de localización ectópica. El grupo de Melbourne utilizó citrato de clomifeno para inducir la ovulación. El uso de medicamentos que estimulan la ovulación tiene la ventaja que pueden provocar la maduración de muchos ovocitos a la vez, los cuales podían ser recolectados por laparoscopia. Después del reporte inicial del desarrollo folicular múltiple para la FIV con citrato de clomifeno (CC) se han descrito muchos protocolos de estimulación de la ovulación. Los análogos de la GnRH han mejorado mucho las tasas de embarazo, han reducido el número de muestras sanguíneas y prevenido el pico prematuro de LH endógeno. Entre las desventajas de los ciclos estimulados se incluyen el riesgo de embarazo múltiple y el síndrome de hiperestimulación ovárica. Pronto se hizo aparente que este procedimiento aumentaba significativamente la oportunidad de lograr un embarazo debido a que se podían desarrollar más embriones para ser transferidos. (Valencia, 2002).

Trounson y colaboradores en 2008 en Australia informaron que si se transferían tres embriones la tasa de embarazo por laparoscopia era de 40%, si se transferían dos embriones era de 28%, y si se transfería un embrión era del 12%.

Durante el paso del tiempo la FIV y TE en humanos ha sufrido numerosas modificaciones en comparación con las técnicas que se utilizaban en animales, éstas incluyen: el refinamiento de los medios de cultivo para la fertilización y cultivo de embriones, transferencia temprana de los embriones, reducción del número de espermatozoides utilizados para lograr la fertilización y mejoras en el equipamiento por

ejemplo el uso de ultrasonido transvaginal para la recolección de ovocitos. El uso del ultrasonido para la aspiración percutánea de los folículos para FIV fue descrito por primera vez por Lenz en 1981. En los años siguientes se reportaron más estudios exitosos sobre el uso de ultrasonido para la aspiración de folículos por vía transvaginal. (González, Rosanna, 2016).

Además de su enorme utilidad para el tratamiento de la mayoría de parejas estériles, el interés de la FIV y TE ha aumentado en otras áreas de investigación. El reporte realizado por Short al Comité de Ética de los Estados Unidos 2008 describe aplicaciones de estas técnicas para investigar anticoncepción, cáncer y explorar el origen de la evolución humana. (González, Rosanna, 2016).

El establecimiento de clínicas de reproducción a nivel mundial ha aumentado; una parte debido a que ha disminuido el miedo sobre posibles malformaciones congénitas causadas por las técnicas de reproducción asistida: de los primeros 100 niños nacidos vivos con éste procedimiento solo un niño tuvo un defecto, relacionado con una anomalía cardíaca. De ahí en adelante más de 500.000 niños han nacido sin un incremento en el índice de malformaciones congénitas en comparación con la población general. (González, Rosanna, 2016).

El primer bebé probeta del Ecuador nació el 10 de junio de 1992 en la ciudad de Quito luego de un tratamiento de fertilización in vitro por factor masculino moderado y se realizó en el Centro Médico de Fertilidad y Esterilidad (INEC,1992).

1.6.5. Su aplicación en esterilidad masculina

El descubrimiento de que se necesitan relativamente pocos espermatozoides para una fertilización in vitro convencional, hizo posible que las muestras de semen con valores bajos de concentración y motilidad puedan ser usada para fertilización in vitro, siempre y cuando se obtenga un número suficiente de espermatozoides. Estudios sobre el uso de muestras de semen subóptimas en la FIV se llevaron a cabo especialmente por Mahadevan y Trounson. Para ayudar la penetración de un espermatozoide al ovocito, el cumulus oophorus puede ser removido usando hialuronidasa y estimulando la motilidad espermática.

El semen de pacientes con factor masculino moderado puede ser concentrado para lograr un número suficiente para la microfertilización y ayudar la unión y penetración de la zona pelúcida, logrando tasas de fertilidad igual que en pacientes con cuentas espermáticas normales. Si la disfunción espermática está asociada con una incapacidad del espermatozoide para unirse al ovocito y penetrar la zona pelúcida, se han desarrollado técnicas de micromanipulación espermática tales como la disección parcial de zona (PZD), inyección espermática subzonal (SUZI) y la inyección espermática intracitoplasmática (ICSI) para sobrepasar la zona pelúcida que sería la mayor barrera que impide la fusión del ovocito y el espermatozoide.

Durante los últimos 10 años, las técnicas de micromanipulación de gametos se han desarrollado increíblemente con objeto de disponer de más métodos para tratar a la pareja estéril. La micromanipulación en humanos ha permitido la fertilización en aquellos casos donde el uso repetido de la fertilización in vitro convencional ha fallado y sobre todo en casos de factor masculino severo en los cuales no se obtienen resultados exitosos con técnicas de inseminación convencionales. Yanagimachi 2008, sugiere que mientras el espermatozoide sea capaz de participar en la producción de niños normales, éstos deben ser considerados como fértiles a pesar de su morfología, motilidad o del procedimiento que se use para lograr la fertilización.

Con el desarrollo y uso de las técnicas de micromanipulación, especialmente el ICSI, prácticamente todos los espermatozoides son potencialmente capaces de participar en la formación de un cigoto. Van Steirteghem y cols., han demostrado que el ICSI es mucho más efectivo que la inyección subzonal del espermatozoide, obteniendo tasas de embarazo similares e inclusive superiores al de la FIV con inseminación de semen normal. Esta técnica ha revolucionado el tratamiento de la esterilidad masculina, incluyendo aquellos pacientes con un número muy escaso de espermatozoides recuperados de biopsias por punción o por aspiración del epidídimo y/o del testículo.

El primer nacimiento de un niño ecuatoriano producto de la técnica de ICSI lo obtuvo CEMEFES el 18 de Julio de 1997, siendo la indicación una azoospermia obstructiva por

lo cual se realizó paralelamente una aspiración percutánea del epidídimo. (CEMEFES, 1997).

1.6.6. Programa de donación de ovocitos y embriones

La donación de ovocitos y embriones, al contrario de lo que sucedió con la donación de espermatozoides, solo fue posible después de la introducción de la técnica de fertilización in vitro. El primer reporte en la literatura de un embarazo exitoso después de una donación de ovocitos en mujeres que no eran capaces de concebir con sus propios óvulos fue reportado por Lutjen y colaboradores, 2011.

Actualmente existen muchas variaciones en el uso clínico de la donación de ovocitos; entre éstos se incluyen la fertilización con el semen del esposo y de un donador, la transferencia a receptoras con o sin función ovárica y el uso de la transferencia intratubaria de gametos. (Valencia, 2002).

Las mujeres que requieren de la donación y no tienen función ovárica son aquellas que presentan menopausia prematura, ooforectomía bilateral, mujeres en edad reproductiva avanzada, y agenesia ovárica. (Valencia, 2002).

Las mujeres que requieren de la donación y tienen función ovárica son aquellas que presentan riesgo de enfermedades genéticamente transmisibles, fallas con FIV convencional debido a anomalías en los ovocitos o por inaccesibilidad ovárica para adquirir ovocitos. (Valencia, 2002)

El primer nacimiento de óvulo donado en Ecuador se realizó en CEMEFES ocurrió el 26 de enero de 1993 siendo su indicación una menopausia precoz en paciente de 30 años. (CEMEFES,1993).

1.6.7. Fertilización in vitro

Técnica de Reproducción Asistida (TRA) que involucra fecundación extracorpórea. Esta técnica requiere de la obtención de los ovocitos mediante culdocentesis bajo visión ultrasonográfica directa, generalmente precedida de una estimulación ovárica controlada (EOC). Los ovocitos maduros son posteriormente incubados con espermatozoides para que ocurra la fecundación. Los embriones resultantes pueden ser transferidos al útero, la trompa de Falopio o vitrificados para su uso diferido. (Kushner Dávila, 2010).

1.6.7.1. Indicaciones

En la actualidad se puede afirmar que cualquier condición en la cual el ambiente no sea favorable para que se dé la interacción del óvulo con el espermatozoide, puede ser una indicación para FIV. (Sociedad Española de Fertilidad, 2015).

Entre otras, las indicaciones habituales son:

- Daño irreparable de las trompas de Falopio.
- Ausencia de trompas de Falopio.
- Endometriosis moderada o severa.
- Factores tubo-peritoneal no reparables mediante cirugía.
- Limitación moderada o severa de la capacidad fecundante de los espermatozoides.
- Disfunciones coitales sin solución psicológica o farmacológica.
- Infertilidad de causa desconocida.
- Infertilidad en mujeres mayores o en mujeres con reserva ovárica disminuida.
- Falla repetida a terapias de menor complejidad. (Sociedad Española de Fertilidad, 2015).

1.6.7.1.1. Factor tuboperitoneal

Aproximadamente el 25% de la infertilidad es atribuible a una patología tubárica. No más del 60% de las personas logran un embarazo luego de la cirugía tubárica, por laparoscopia o por laparotomía; la cirugía tiene escaso rendimiento en casos de un

síndrome adhérencial pélvico severo, así como casos de obstrucción tubaria bilateral, daño severo en las fimbrias, cirugías previas sobre trompas y otros. En estos, la FIV es la mejor alternativa de tratamiento. La salpingectomía bilateral es una indicación absoluta de la FIV. (Saunders RD, Shwayder JM, Nakajima ST. 2011).

1.6.7.1.2. Endometriosis

La endometriosis moderada y severa, puede producir infertilidad por adherencias que distorsionan la anatomía pélvica o, por la liberación de moléculas pro-inflamatorias como citoquinas y prostaglandinas que interfieren en el proceso reproductivo. Si no se logra embarazo luego de su tratamiento convencional, la FIV ofrece una alternativa terapéutica. Es importante señalar que la estimulación hormonal en pacientes que han sido operados de endometriosis severa, puede ver afectado el reclutamiento folicular. (Novak, 2004).

En el consenso de la SEGO en 2011, el grupo de expertos en endometriosis aconseja que el diagnóstico de endometriosis solo debe hacerse mediante laparoscopia, y además insta a un diagnóstico laparoscópico ante una torsión ovárica mayor de 3 cm. Sobre todo porque no existe certeza de que sea un endometrioma hasta no realizarse una laparoscopia.

El impacto de los endometriomas en las técnicas de reproducción asistida es controvertido. La endometriosis en estadios avanzados podría alterar la anatomía

fisiológica, dando lugar a problemas de fertilidad. La presencia de endometriomas puede alterar la calidad ovocitaria (exposición a productos inflamatorios del líquido peritoneal) en el ovario ipsilateral, al igual que la tasa de fertilización e implantación. No obstante, el mecanismo preciso por el cual la endometriosis puede afectar la fertilidad es desconocido. Algunos autores sostienen que la endometriosis en si afecta al número de ovocitos recuperados, pero no a la calidad embrionaria ni a la tasa de embarazo. (Novak,2004).

La teoría clásica de que los endometriomas requieren tratamiento quirúrgico para mejorarla fertilidad no ha sido probada. En realidad, estudios retrospectivos han publicado que las mujeres jóvenes intervenidas de endometriosis presentan una menor respuesta a las gonadotropinas. Tales resultados sugieren que, al final, los efectos adversos de la endometriosis sobre la fertilidad se deben más bien a la cirugía, que a la endometriosis en si (la cirugía lesiona el ovario, comprometiendo la reserva folicular, dando lugar a una pobre respuesta del ovario a las gonadotropinas y un incremento del riesgo de menopausia precoz). (Society for Assisted Reproductive Technology. 2004).

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

de pequeños endometriomas no ofrece beneficios en los resultados de FIV-ICSI. (Duque, Albornoz, 2010).

A pesar de que en la práctica clínica habitual la FIV sea considerada como tratamiento de elección en la endometriosis grado III/IV, no existe evidencia alguna de que la FIV sea más eficaz que el tratamiento expectante en el manejo de la esterilidad asociada a este grado de endometriosis. (Speroff L, Glass RH, Kase NG, 2009).

La endometriosis grado I/II la FIV permite conseguir embarazo con mayor rapidez, sin embargo, desconocemos si un ciclo de FIV es comparable a 1, 2, 6 meses o un año o más de intentos de conseguir el embarazo por concepción natural. En resumen, no sabemos si lo que se consigue con la FIV es avanzar el momento en que se produce la gestación incrementar realmente la probabilidad de embarazo. (Hughes E, Brown J. 2007).

Aparte del beneficio terapéutico que supone la fertilización de los ovocitos en el laboratorio y la transferencia de los embriones al útero, es posible que tanto la estimulación ovárica con gonadotropinas como la supresión con los análogos GnRH en protocolo largo puedan actuar de forma beneficiosa sobre el proceso reproductivo de la paciente estéril con endometriosis dentro del contexto del ciclo FIV. (Registro Latinoamericano de reproducción asistida. 2010).

Las decisiones clínicas en el manejo de la esterilidad asociada a la endometriosis son difíciles, pues existen pocos estudios randomizados y controlados que estén bien conducidos para evaluar y comparar las diferentes formas de tratamiento. Además, los datos actuales son controvertidos e impiden extraer un número elevado de conclusiones. (Registro Latinoamericano de Reproducción asistida. 2010).

Sería necesaria la realización de estudios controlados aleatorizados que estudien la eficacia de la FIV frente a otras opciones de tratamiento. Igualmente habría que realizar estudios que valoren el impacto de la cirugía de los endometriomas y de la endometriosis III/IV antes de la realización de FIV. (Ory S. 2013).

La presencia de miomas en pacientes que desean reproducción está aumentando progresivamente, ya que, por diversas causas, la edad de comenzar a tener hijos se está retrasando. Aunque parece haber evidencias de un flujo sanguíneo reducido en los miomas, no existe demostración clara de que esto pueda influir en la receptividad endometrial, la implantación o la continuación del embarazo. (Speroff L, Glass RH, Kase NG 2010).

No obstante, la presencia de miomas cornuales bilaterales o su localización submucosa asociada a cambios locales de vascularización han sido consideradas en algunos casos como posible factor de infertilidad, pero no existen evidencias bien controladas sobre ello. Así pues, no se ha podido establecer una relación causal entre el mioma y la infertilidad. (Ory S. 2013).

1.6.7.1.3. Factor masculino

Si bien la FIV puede resolver factores masculinos muy severos, en la actualidad, con el advenimiento de la inyección intracitoplasmática de espermatozoides, la FIV se usa preferentemente cuando existe al menos un millón de espermatozoides con motilidad rápida y progresiva luego de un swim-up o separación por gradientes de densidad, con más del 4% de espermatozoides normales de acuerdo a la morfología estricta de Kruger. (Dohle, 2010).

Por esto está indicada sólo en las formas Leves o Moderadas que no logran embarazo luego de la IAH. (Pisarska M. Año 1999).

1.6.7.1.4. Indicaciones de la FIV por factor masculino

Históricamente, el factor masculino ha sido el mayor obstáculo en el tratamiento de la pareja infértil debido, en parte, a las dificultades que conlleva su tratamiento etiológico. Sin embargo, el avance de las técnicas de reproducción asistida ha permitido que, en la actualidad, haya muy pocos varones a los que no se les pueda ofrecer la posibilidad de tener su propia descendencia. Se estima que el factor masculino es la causa de la infertilidad en el 35-50% de los casos y se clasifica en varios grados dependiendo de la calidad espermática. (Dhole, 2010).

1.6.7.1.4.1. Factor masculino leve-moderado

En los casos de factor masculino leve o moderado, la valoración de la morfología es determinante como factor pronóstico de fecundación con FIV. En este sentido, varios autores demuestran que, los resultados con FIV e ICSI con semen subfertil en general, sin ninguna alteración grave, son similares. (Ombelet W, Año 1994).

1.6.7.1.4.2. Factor masculino grave

El problema de la FIV convencional en el factor masculino es que sus resultados están influidos por la calidad del semen, y las probabilidades de éxito son prácticamente nulas en el caso de factor masculino grave. Esta situación cambia con la incorporación de la ICSI a las técnicas de reproducción asistida, al permitir que estos pacientes tengan su propia descendencia incluso en situaciones extremas, como oligozoospermias, astenozoospermias y teratozoospermias muy graves, e incluso en criptozoospermias y azoospermias. En principio, el requerimiento mínimo suficiente es obtener tantos espermatozoides vivos como ovocitos se precisa fecundar, ya que se ha observado que, en la ICSI, a excepción de la vitalidad, los parámetros espermáticos clásicos, como el recuento, la movilidad y la morfología, no predicen el resultado. (Hidroubo, 2010).

Los pacientes con teratozoospermia total o con azoospermia, constituyen una de las indicaciones más claras de ICSI si recurrimos a la biopsia testicular o a la aspiración de epidídimo. (Hidroubo, 2010).

El éxito de esta práctica se incrementa con la posibilidad de congelación de los espermatozoides extraídos por esta técnica que ofrece resultados comparables a los ciclos con espermatozoides del mismo origen en fresco. Hay casos en los cuales el paciente tiene dificultades para recoger una muestra de semen el día de la punción ovárica, o se va a someter a un proceso de quimio-radioterapia, o incluso a una vasectomía. En estos casos, también es recomendable congelar previamente el semen. (La Marca A. 2010).

1.6.7.2. Otras indicaciones

1.6.7.2.1. Fracaso de inseminación conyugal

El fracaso de la inseminación artificial ocurre en aproximadamente en un 30-40% de las parejas que han sido sometidas a dicha técnica. En algunos centros el número máximo óptimo de ciclos a realizar es de 4 y en otros 6. Lo que sí parece claro es que no hay ninguna indicación para realizar más de 6 ciclos de inseminación. Existen varios estudios en los que se asocia fallo de inseminación con posibilidad de fallo de fecundación. Se ha descrito en torno a un 8% de fallos de fecundación tras el fracaso de

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

1.6.7.2.2. Fallo de fecundación

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

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

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

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

1.6.7.2.3. Infertilidad sin causa aparente

Aproximadamente un 10% de las parejas infértiles tienen este diagnóstico, luego de los exámenes de rutina y el algoritmo propuesto. En forma empírica, la FIV representa una alternativa diagnóstico-terapéutica luego de tres intentos fallidos de IIU con EOC.

1.6.7.3. Factores pronósticos de FIV

1.6.7.3.1. Edad de la mujer

Está demostrado que a medida que aumenta la edad de la mujer, disminuye la oportunidad de embarazo en ciclos de FIV, así como en cualquier otra alternativa terapéutica. El efecto adverso de la edad en los resultados de la FIV es mayor en mujeres mayores de 35 años.

1.6.7.3.2. Número de embriones transferidos a útero

Está demostrado que la transferencia de dos embriones mejora las probabilidades de embarazo respecto de la transferencia de sólo un embrión. Por otra parte, la transferencia de tres embriones, no aumenta significativamente la probabilidad de embarazo respecto de la transferencia de dos embriones. También está demostrado que al transferir más embriones, aumenta la probabilidad de embarazo múltiple. Así, la transferencia de dos embriones genera una tasa de embarazo gemelar de un 20% con un 2% de múltiples de alto orden dependiendo de la edad de la mujer. La transferencia de tres embriones genera una probabilidad de embarazo gemelar de un 33% y 10% de múltiples de alto orden. (Kulkarni A. 2013).

1.6.7.3.3. Reserva ovárica y resultados de FIV

Diversos estudios reportan la asociación entre reserva ovárica disminuida y un efecto negativo en los resultados de una FIV. Existen fundamentalmente tres marcadores de respuesta ovárica a la EOC. Estos son la medición de la FSH en los primeros cinco días del ciclo, el recuento de folículos antrales (AFC) en ese mismo periodo, y la medición de hormona anti-mulleriana (AMH) en cualquier momento del ciclo menstrual.

En relación a los títulos de FSH y resultado de FIV, el aumento de FSH plasmática se asocia con bajas tasas de embarazo en FIV.

AFC es considerado un mejor predictor que la determinación de FSH. Este examen se realiza mediante USTV en el día 3 del ciclo y se deben identificar en cada ovario los folículos entre 2 y 9 mm inclusive. Si se identifican menos de 7 folículos antrales, sumando el resultado de ambos ovarios, se puede predecir una baja respuesta ovárica a la EOC. (Pandian Z. Año 2012).

AMH es una glicoproteína producida por los folículos antrales y preantrales, por lo tanto es reflejo del pool de folículos en el ovario. Por eso es utilizada para evaluar la reserva ovárica y como predictor de respuesta a los ciclos FIV. Las mujeres con AMH baja tienen mayor riesgo de una baja respuesta a la EOC en ciclos FIV. (Pandian Z. Año 2012).

1.6.7.3.4. Historia reproductiva

Haber tenido un embarazo previo o hijo vivo está asociado a una mejor tasa de éxito en este tratamiento.

1.6.7.3.5. Presencia de hidrosálpinx

Hidrosalpinx es la dilatación de la trompa de Falopio que frecuentemente se asocia con obstrucción distal. Los resultados de una FIV se ven severamente afectados en presencia de hidrosalpinx. El efecto negativo se circunscribe a baja tasa de implantación, pérdida gestacional temprana y baja tasa de embarazo. La salpingectomía en estos casos mejora la tasa de embarazo y la tasa de nacimiento. (Sharma V. 2002).

1.6.7.3.6. Obesidad en la mujer

La pérdida de peso en mujeres obesas infértiles mejora la respuesta ovárica a la estimulación hormonal y la tasa de embarazo en todas las formas de tratamiento de medicina reproductiva (baja o alta complejidad). La obesidad es también un factor de riesgo para aborto espontáneo en los ciclos de FIV o ICSI. Una reciente revisión sistemática de la literatura y meta-análisis hace extensivos estos hallazgos a las pacientes con sobrepeso. (Sharma V. 2002).

1.6.7.3.7. Tabaco y estrés

El consumo de tabaco está asociado a una disminución en la tasa de éxito en FIV. El estrés generado por la infertilidad y otras formas de disfunción reproductiva constituye un trauma psicológico para muchas personas. Se ha observado que las parejas sometidas a un elevado nivel de estrés, y que inician un ciclo de FIV-ICSI, pueden tener

peores resultados gestacionales. Es necesario disponer de apoyo y soporte psicológico por personal especializado dentro del equipo FIV.

1.6.7.4. Uso de medicamentos en FIV

Existen numerosas pautas para la FIV. Habitualmente combinan la supresión hipofisaria con agonistas de la GNRH con la estimulación ovárica producida por la administración de gonadotropinas. El régimen de estimulación seleccionado para una mujer debe estar basado en la edad, la respuesta a estimulaciones previas y la reserva ovárica. (Escudero, Velando, 2012).

La finalidad de la estimulación ovárica en la FIV, es recolectar un número adecuado de ovocitos maduros con el menor riesgo para la paciente. Los fármacos que se utilizan para estimular la ovulación en las pacientes que se someten a TRA son:

Citrato de clomifeno: Fácil de usar y económico, hay controversia en los estudios respecto a las tasas de gestación que consigue. (Escudero, Velando, 2012).

HMG: Gonadotrofina obtenida a partir de la purificación de la orina de la mujer menopáusica. De aplicación intramuscular, ha sido muy empleada, pero debido a su alto grado de impurezas y a la aparición de las nuevas FSH, cada vez se usa menos. Su componente de LH no beneficia a las pacientes con alteraciones ovulatorias o Síndrome de ovario poliquístico (SOP), aunque todavía se sigue utilizando ya que se precisa

menos dosis, con menos duración del tratamiento y menor coste. (Escudero, Velando, 2012).

FSH muy purificada: De mayor pureza que la HMG. FSH recombinante: De aplicación subcutánea y con un 100% de pureza, no contienen LH. (Escudero, Velando, 2012).

HCG (urinaria a partir de orina de mujeres menopáusicas o recombinada HCG (urinaria a partir de orina de mujeres menopáusicas o recombinante): Se utiliza para inducir el pico de LH y la ovulación cuando se logran folículos óptimos. Así, según la hora de administración de la HCG se calcula el momento ideal para realizar la TRA elegida (la ovulación se produce de 24 a 36 horas después de la administración de la HCG). (Escudero, Velando, 2012).

Existen múltiples protocolos de tratamiento según los autores, pero todos se apoyan en la administración inicial de inductores de la ovulación (citrato de clomifeno gonadotrofinas) hasta conseguir folículos de al menos 17 mm, (el número varía dependiendo de la técnica a utilizar) momento en el cual se administra HCG (también en dosis variables según autores) y se programa la técnica más adecuada en cada caso. (Escudero, Velando, 2012).

1.6.7.5. Complicaciones de las técnicas

1.6.7.5.1. Síndrome de hiperestimulación ovárica

Es una respuesta sistémica exagerada, generalizada y yatrogénica debida a la estimulación ovárica, caracterizada por sintomatología clínica y evidencia de laboratorio. La incidencia del síndrome varía entre 0,6% y 10%. El SHO grave ocurre en el 0,5- 2% de los ciclos de FIV. Se clasifica en leve, moderado o severo de acuerdo al grado de distensión abdominal, agrandamiento de los ovarios y complicaciones respiratorias, hemodinámicas y metabólicas. Es clasificado como severo, cuando se tiene que indicar hospitalización. (Azcona, 2009).

1.6.7.5.1.1. Factores de riesgo

- Mujeres muy jóvenes y de bajo peso.
- Síndrome de Ovarios Poliquísticos.
- Características de los ovarios tipo Síndrome de Ovarios Poliquísticos.
- Concentraciones elevadas de estradiol asociadas a un ascenso rápido del esteroide durante la inducción de ovulación.
- Antecedente de SHO previo.
- Tamaño y número de folículos reclutados (más de 15 folículos)
- Hormona anti-mulleriana (AMH) elevada.
- Uso de la hCG como soporte hormonal durante la fase lútea. (Vázquez Gomez, V. 2011).

1.6.7.5.1.2. Manifestaciones clínicas

La fisiopatología principalmente se produce por la presencia de hCG, lo cual libera mediadores como las interleuquinas 1 y 6, IGF-1, angiotensina II y sobre todo el VEGF, lo cual hace que el contenido intravascular salga y se forme un tercer espacio. Por tanto, aparecen manifestaciones clínicas como hipotensión, oliguria, ascitis, aumento de la viscosidad sanguínea, hiponatremia e hiperkalemia. (Vázquez Gomez, V. 2011).

Aunque el cuadro se presenta habitualmente en el período post ovulatorio, 7 a 10 días después de la aspiración folicular, existen signos y síntomas predictivos que pueden ser observados tempranamente durante la fase de estimulación. Este cuadro es autolimitado y cuando la paciente es gestante los síntomas pueden mantenerse semanas, si la paciente es no gestante, retorna a la realidad y a la menstruación. (Vázquez Gomez, V. 2011).

Su tratamiento se basa en sustituir el volumen intravascular con cristaloides y/o albúmina.

El cuadro es autolimitado y en ausencia de gestación la paciente retorna a la normalidad con la aparición de la menstruación. En el caso de gestación los síntomas pueden seguir durante pocas semanas. El tratamiento es sintomático restituyendo el volumen

intravascular con la administración de cristaloides y/o albúmina, evitando las posibles complicaciones que pueden aparecer en el SHO. (Vázquez Gomez, V. 2011) .

1.6.7.5.1.3. Manejo

En primer lugar, está la prevención del cuadro, en base a la identificación oportuna de factores de riesgo. Cuando el cuadro se hace clínico, debe decidir forma de manejo, ambulatorio o intrahospitalario en general las pacientes con un SHO leve, pueden ser objeto solo de vigilancia, en cambio los restantes grados ameritan una evaluación exhaustiva que incluye la hospitalización. (Sefertilidad. 2011).

1.6.7.5.1.4. Prevención

- Reconocer las pacientes con factores de riesgo
- Edad joven: parece que los ovarios de las mujeres jóvenes (< 30 años) poseen una mayor densidad de receptores para las gonadotropinas o un mayor número de folículos que predisponen a una mayor respuesta. (Vázquez Gomez, V. 2011)
- Delgadez: algunos estudios encontraron una incidencia mayor de SHO en pacientes con índice de masa corporal bajo, aunque posteriormente otros no han hallado los mismos resultados. (Vázquez Gomez, V. 2011)

- Síndrome de los ovarios de poliquísticos (SOP): se han publicado múltiples artículos que relacionan claramente la asociación entre SOP y SHO. El hiperandrogenismo, el aumento del VEGF, el hiperinsulinismo y el cociente LH/FSH > 2 son condiciones que predisponen a una respuesta exagerada y a la aparición del SHO en las pacientes diagnosticadas de SOP. (Vázquez Gomez, V. 2011)
- Estradiol en suero elevado (más de 2500 pg/ml) o aumento rápido de los niveles de estradiol (mayor del 75% del día anterior). (Vázquez Gomez, V. 2011)
- Imagen ecográfica del signo del collar: pacientes con la imagen ecográfica del “signo de collar” pero no acompañados de otros signos típicos de SOP, presentan una mayor incidencia de SHO. (Vázquez Gomez, V. 2011)
- Ajustar los esquemas desde el inicio del tratamiento de la EOC, mediante ecografías periódicas y cuando sea necesario, medición de estradiol. (Vázquez Gomez, V. 2011).
- Preferir el uso de Progesterona como terapia adjunta de la fase lútea y en los casos de riesgo, evitar el uso de hCG en fase lútea. (Vázquez Gomez, V. 2011).
- Realizar desaceleración en la administración de las gonadotrofinas para disminuir la intensidad de la estimulación hormonal sobre los ovarios. (Vázquez Gomez, V. 2011).
- Suspender la EOC y no gatillar la maduración oocitaria final, con lo cual se suspende el ciclo de TRA. (Vázquez Gomez, V. 2011).
- Si el riesgo de SHO es severo y no se puede suspender el ciclo, evitar la transferencia. (Muñoz E. Año 2012).

1.6.8. Criopreservación de embriones

Es la congelación o vitrificación y posterior almacenamiento de gametos, cigotos embriones o tejido gonadal. La utilización de la criopreservación (CP) en Medicina Reproductiva se remonta a los años 50, siendo los espermatozoides las primeras células en ser conservadas mediante esta tecnología. (Castilla JA, Hernandez, 2009).

Actualmente, su uso se ha extendido a otras áreas de la medicina, demostrando una gran utilidad la criopreservación de tejido ovárico, testicular y médula ósea particularmente en el ámbito oncológico. En el ámbito reproductivo, la criopreservación y últimamente, la técnica de vitrificación, de ovocitos, cigotos y embriones, así como la criopreservación de tejido testicular y ovárico, han ampliado las posibilidades terapéuticas de muchas personas. (Castilla JA, Hernandez, 2009).

En programas de TRA, la implementación de criopreservación de ovocitos, cigotos y embriones permite limitar el número de embriones a transferir, sin afectar las tasas acumulativas de embarazo, sumando la transferencia de embriones frescos, así como la transferencia posterior de embriones criopreservados y descongelados. (Castilla JA, Hernandez, 2009).

1.5.6.1. Objetivos

Es la congelación o vitrificación y posterior almacenamiento de gametos, cigotos embriones o tejido gonadal. La utilización de la criopreservación (CP) en Medicina

Reproductiva se remonta a los años 50, siendo los espermatozoides las primeras células en ser conservadas mediante esta tecnología. (Ferraretti AP, Goossens V, 2012).

Actualmente, su uso se ha extendido a otras áreas de la medicina, demostrando una gran utilidad la criopreservación de tejido ovárico, testicular y médula ósea particularmente en el ámbito oncológico. En el ámbito reproductivo, la criopreservación y últimamente, la técnica de vitrificación, de ovocitos, cigotos y embriones, así como la criopreservación de tejido testicular y ovárico, han ampliado las posibilidades terapéuticas de muchas personas. (Ferraretti AP, Goossens V, 2012).

En programas de TRA, la implementación de criopreservación de ovocitos, cigotos y embriones permite limitar el número de embriones a transferir, sin afectar las tasas acumulativas de embarazo, sumando la transferencia de embriones frescos, así como la transferencia posterior de embriones criopreservados y descongelados.

1.5.6.2. Etapas

La congelación o vitrificación puede aplicarse en ovocitos, cigotos y en las diferentes etapas del desarrollo embrionario hasta el quinto día de desarrollo llamado blastocisto. Con la tecnología existente en la actualidad, existe mayor reproductibilidad de los resultados obtenidos al vitrificar embriones que ovocitos; sin embargo, la vitrificación de ovocitos le confiere a la mujer autonomía reproductiva y evita gran parte de los

dilemas éticos que presenta la congelación/vitrificación embrionaria. (Sociedad Española de Infertilidad,2010).

La vitrificación de ovocitos está especialmente indicada en mujeres que desean preservar su fecundidad y no tienen una pareja estable. También está indicada en mujeres que no desean criopreservar embriones. Por otra parte, la criopreservación de embriones está indicada en parejas que realizan TRA y han generado más embriones que los que van a transferir en fresco. En esas parejas, la decisión de congelar/vitrificar debe haber sido discutida y consentida con anterioridad a la inseminación de ovocitos. (Sociedad Española de Infertilidad,2010).

1.5.6.3. Preparación del endometrio

Existen dos modalidades:

Transferencia en un ciclo natural o ciclo natural modificado.

Se llama ciclo natural a aquel en el que no se aportan drogas durante el ciclo menstrual, en el ciclo modificado se agrega al ciclo natural, gonatrofina coriónica (hCG) para desencadenar ovulación. En ambos casos, la descongelación de embriones se realiza después de la ovulación, sincronizando el día en que se desencadena la ovulación, con

el día, respecto a la aspiración folicular, en que los embriones fueron congelados o vitrificados. La transferencia propiamente tal puede hacerse el mismo día de la descongelación o en días sucesivos siendo la etapa de blastocisto, equivalente al quinto día, el último día para la transferencia embrionaria. Por cierto, sólo debe transferirse embriones que han sobrevivido a la descongelación e, idealmente, embriones que han avanzado en la etapa de desarrollo. Esto no aplica para embriones criopreservados en etapa de blastocisto. Con la tecnología usada actualmente de vitrificación crioperservados en etapa de blastocisto. Con la tecnología usada actualmente de vitrificación embrionaria, la sobrevivida embrionaria al desvitrificar es cercana al 97% y las tasas de embarazo clínico son de un 28%. Es frecuente adicionar progesterona en dosis de 400 mg diarios por vía vaginal después de la ovulación.

1.5.6.4. Transferencia en un ciclo preparado con terapia de reemplazo hormonal (TRH)

En primer lugar, debe bloquearse el reclutamiento folicular espontáneo. Esto se puede realizar usando análogos de GnRH desde la fase lútea previa o con dosis altas de estradiol (6mg/día) desde el tercer día del ciclo menstrual. El objetivo siguiente es inducir la proliferación endometrial con estradiol en dosis equivalentes a 4 a 6 mg por día, administrado por vía oral o transdérmico. Cuando el endometrio alcanza un grosor, considerado apropiado (habitualmente > o igual a 6 milímetros), se debe agregar progesterona en dosis que varían según la vía de administración. Si es progesterona intramuscular, la dosis diaria debe ser 100 mg. Si es vía vaginal, se usan 600 a 800 mg

diarios. Si es anillo liberador de progesterona, este libera una dosis fija de progesterona en forma constante y no requiere suplementación adicional hasta que se documenta el embarazo en cuyo caso se recomienda adicionar progesterona en tabletas vaginales en dosis de 400 mg diarios. No existe evidencia suficiente para recomendar algún esquema en particular. Los criterios para descongelación y transferencia embrionaria siguen el mismo patrón del ciclo natural, asumiendo que el día en que se agrega progesterona equivale al día de la aspiración folicular o día de ovulación.

CAPÍTULO II

2. METODOLOGÍA

2.1. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN:

1. ¿Cuál es la efectividad de la fertilización asistida en cuanto a la concepción del embarazo en pacientes con infertilidad que acuden a la Clínica INFES, y son catalogadas para terapéutica de alta complejidad en el periodo de agosto de 2013 a agosto de 2016?
2. ¿Qué factor de infertilidad femenina resulta ser más beneficiado con el uso de la fertilización asistida? ¿Es lo mismo utilizar la fertilización asistida con cualquier tipo de antecedente determinante de infertilidad en pacientes que acuden a la clínica INFES en el periodo de agosto de 2013 a agosto de 2016?
3. ¿Es la fertilización in vitro igual de efectiva en todos los grupos etarios, o existe un momento determinado en el que muestra ser más positiva en pacientes con infertilidad que acuden a la Clínica INFES en el periodo de agosto de 2013 a agosto de 2016?
4. ¿En qué lapso de tiempo se produce la concepción del embarazo con la técnica de Fertilización Asistida? ¿Es el lapso independiente o no de la edad de la paciente? ¿O es el factor de infertilidad el que determina este lapso, en pacientes con infertilidad femenina que acuden a la Clínica INFES en el periodo de agosto de 2013 a agosto de 2016?

5. ¿Es el factor masculino más importante en cuanto a la determinación de la eficacia de la utilización de la Fertilización Asistida en pacientes con infertilidad que acuden a la Clínica INFES en el periodo de agosto de 2013 a agosto de 2016?
6. ¿Es la paridad una condición que determina el aumento en cuanto a la efectividad de la utilización de Fertilización Asistida en pacientes que acuden a la Clínica INFES en el periodo de agosto de 2013 a agosto de 2016?
7. ¿Es necesario implementar una terapia coadyuvante en el proceso de logro de embarazo en las pacientes en quienes se practica Fertilización Asistida que acuden a la Clínica INFES en el periodo de agosto de 2013 a agosto de 2016?
Siendo la respuesta positiva ¿Cuál?

2.2. OBJETIVOS:

2.2.1. Objetivo General:

Medir el logro de embarazo en pacientes con infertilidad en quienes se aplica la fertilización asistida como terapéutica de alta complejidad.

2.2.2. Objetivos Específicos:

- Identificar que factor de infertilidad se presenta con mayor frecuencia
- Establecer que factor determinante de infertilidad femenina resulta ser más beneficiado con la técnica de reproducción asistida.

- Medir la influencia del factor masculino en el beneficio de la fertilización asistida.
- Determinar en qué grupo etario es más alto el beneficio de la reproducción asistida.
- Identificar el lapso de tiempo requerido para que se dé la concepción del embarazo utilizando la fertilización asistida, según edad y factor de infertilidad.
- Establecer la influencia de la paridad en el proceso de logro de embarazo.
- Identificar y cuantificar la importancia de factores externos como el uso de terapia coadyuvante para mantener el logro de embarazo.

2.3. TIPO DE ESTUDIO.

Se trata de un estudio de tipo descriptivo, retrospectivo, no experimental, transversal, con una muestra de 118 pacientes, seleccionadas con muestreo total del universo.

2.4. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCION DE INFORMACIÓN.

La recolección de la información se realizará de pacientes con infertilidad que acuden a la Clínica INFES, y a quienes se les realiza terapéutica de alta complejidad (Fertilización in vitro), en el periodo comprendido entre agosto de 2013 a Agosto de 2016, mediante la recolección de datos registrados en las Historias Clínicas, una vez que se cuente con el permiso y la aprobación de las autoridades de este servicio de salud.

2.5. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS.

Una vez recolectada la información requerida, los investigadores, procederá a elaborar una base de datos en hoja electrónica clasificándolos según las variables determinadas anteriormente. Esta nueva base será tabulada en el programa SPSS, en cuadros correspondientes indicando los cálculos porcentuales (%).

2.6. MUESTRA Y UNIVERSO.

El universo de este estudio son todas las mujeres atendidas con infertilidad derivadas a terapias de alta complejidad (Fertilización Asistida), en la Clínica INFES en el periodo de agosto 2013 a agosto de 2016.

El cálculo de la muestra se realizó en base a la estadística de la clínica y a base de los siguientes parámetros:

- Nivel de confianza: 95%
- Un margen de error del 9%
- Un valor de prevalencia del 50% (por no contar con un dato previo).

A continuación, la fórmula mediante la cual se realizó dicho cálculo.

$$n = (Z\alpha)^2 * p * qe^2$$

n: tamaño de la muestra.

Zα: desviación en relación a la curva de distribución normal. Para el caso se usó que corresponde a 95% intervalo de confianza.

e: corresponde al margen de error.

Reemplazando los datos obtenemos la siguiente información:

$$n = (1,96)^2 * 0,5 * 0,5(0,09)^2$$

$$n = (3,8416) * (0,25) * (0,0081)$$

$$n = 118$$

n es igual a 118 pacientes tomados como muestra

2.7. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN

2.7.1. Criterios de Inclusión:

Todas las mujeres con infertilidad femenina que acuden a la Clínica INFES, en el periodo de Agosto de 2013 a Agosto de 2016, en quienes se realiza terapéutica de alta complejidad (Fertilización Asistida).

2.7.2. Criterios de Exclusión:

Todas las mujeres con infertilidad que acudieron a la Clínica INFES, en este periodo, y a quienes se realizó la Fertilización Asistida, pero no se registren datos del desenlace del mismo.

2.8. OPERALIZACIÓN DE VARIABLES

En la evaluación de las historias clínicas se ha tomado en cuenta las variables independientes: Factores causales de infertilidad femenina, se ha considerado indicadores que son de suma importancia para el presente trabajo como: Factor Tubárico (enfermedad inflamatoria pélvica, tumores tubáricos, ITS, defectos congénitos y antecedente quirúrgico), factor uterino (miomas uterinos, pólipos endometriales, sinequias, malformaciones congénitas), factor peritoneal (Endometriosis pélvica y adherencias anexiales), y otros factores (fallo a terapia para infertilidad de baja complejidad, ausencia de trompa u ovario, causas desconocidas). Y dentro de las variables dependientes: intervalo de edad, asociación con factor masculino, número de embriones implantados, tratamiento post implantación utilizado, lapso requerido para logro de embarazo y paridad previa a la terapia de la paciente.

VARIABLES	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN	INDICADOR	ESCALA
Edad	Cualitativa Cuantitativa discreta.	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Frecuencia absoluta y frecuencia relativa Medidas de tendencia central y medidas de dispersión	1: 21-25 2: 26-30 3: 31-35 4: 36-40 5: 41-45 6: ≥ 45
Logro	Cualitativa nominal	Consecución de la concepción	Frecuencia absoluta y frecuencia relativa	1: Sí 2: No
Factor de infertilidad femenino	Cualitativa Nominal	Elemento (s) condicionante (s) que contribuyen a	Frecuencia absoluta y frecuencia	1: Factor tubárico 2: Factor peritoneal

		no conseguir la concepción del embarazo	relativa	3: Otros
Lapso requerido para la concepción del embarazo	Cualitativa ordinal Cuantitativa discreta	Periodo de tiempo del logro del embarazo de la paciente	Frecuencia absoluta y frecuencia relativa Medidas de tendencia central y medidas de dispersión	1: \leq tres meses 2: 4-6 meses 3: 7-12 meses 4: $>$ 12 meses
Número de embriones requeridos	Cualitativa ordinal Cuantitativa discreta	Cantidad de embriones requeridos para lograr el embarazo	Frecuencia absoluta y frecuencia relativa Medidas de tendencia central y medidas de dispersión	1-2 2-3 Más de tres
Paridad	Cualitativa nominal	Clasificación de una mujer por el número de nacidos vivos.	Frecuencia absoluta y frecuencia relativa	0: Nulípara 1,2, 3: Multípara
Factor de Infertilidad Masculino	Cualitativa Nominal	Elemento (s) condicionante (s) que contribuyen a no conseguir la concepción del embarazo	Frecuencia Absoluta Relativa	SI 1.1. Subfértil 1.2. Grave 2. NO
Tratamiento coadyuvante utilizado	Cualitativa nominal	Terapia que se implementa para mantener el curso de embarazo	Frecuencia Absoluta Relativa	Curso espontáneo Uso de CC más relaciones sexuales dirigidas Control ovulatorio más

				relaciones sexuales dirigidas.
--	--	--	--	--------------------------------------

2.9. ASPECTOS BIOÉTICOS:

Este estudio se realizará mediante el análisis de historias clínicas de pacientes atendidas en Clínica INFES, Servicio de Ginecología desde agosto de 2013 a agosto del 2016.

Se solicitó aprobación del Comité de Bioética de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador para iniciar la investigación y a los Directivos de la Clínica “INFES” para obtener la información de las pacientes seleccionadas. En consecuencia, se guardó confidencialidad de dichas pacientes y de los resultados obtenidos. Toda la información recopilada se utilizó única y exclusivamente con fines investigativos.

CAPÍTULO III

3. RESULTADOS

3.1. Frecuencia y porcentaje de éxito de embarazos observados por año

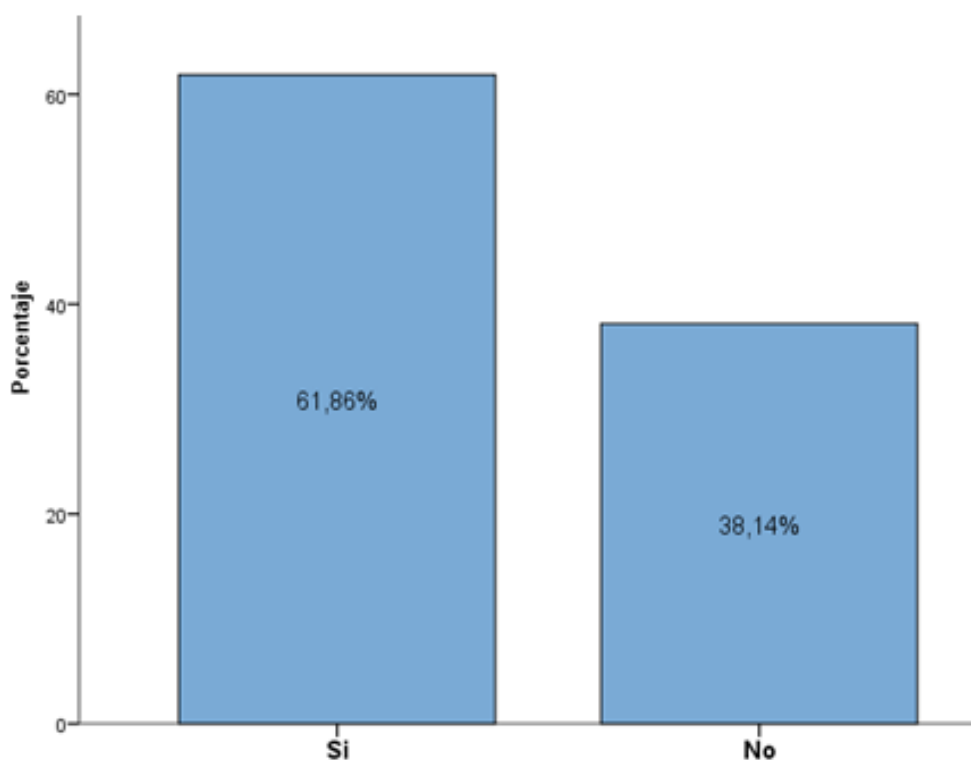


Figura 1. Porcentaje de éxito de embarazo observado en el estudio.

Se obtuvo un 61,86% de éxito de embarazo durante los cuatro años en estudio (Figura 1).

Al analizar de manera independiente cada año se observó que el porcentaje de casos que lograron la consecución del embarazo va descendiendo, así pues, en el 2013 de 7 casos que fueron derivados a terapéutica de alta complejidad (Fertilización Asistida), 7 lograron la consecución del embarazo, es decir el 100%. En el año 2014, se observa un incremento en el número de casos derivados siendo así 49 casos, de los cuales 44 casos, es decir el

89,80% lograron el embarazo y 5 casos, es decir el 10,20 % no lo logran. En el año 2015 hay una similitud de valores entre los casos que lograron la consecución del embarazo y en los que no lograron la consecución del mismo, por lo cual se establece que de los 33 casos que se derivaron a terapéutica de alta complejidad (Fertilización asistida) 17 casos que equivalen al 17,24% cumplen con el logro del embarazo y 16 casos que equivalen al 48,48% no lo logran. En el año 2016, de 29 casos que equivalen al 100%, 5 logran la consecución del embarazo, siendo equivalentes entonces al 17,24% de los casos, y el resto que correspondería a 24 casos, es decir el 82,76% no logran la consecución del embarazo. Es importante mencionar que no hay una similitud en cuanto a número de pacientes que se derivan a fertilización asistida durante el transcurso de los años (Figura 2 y Tabla 1).

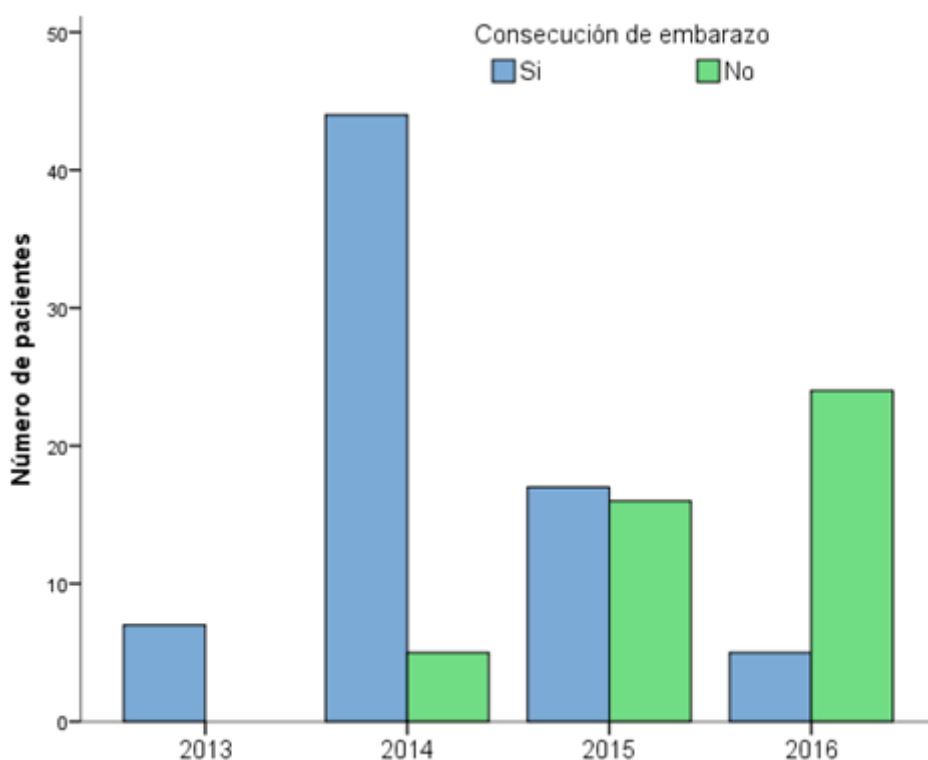


Figura 2. Consecución de embarazo por años

Tabla 1. Frecuencias y porcentajes del éxito de embarazos observados por año.

Año de atención		Consecución de embarazo		Total
		Si	No	
2013	Casos	7	0	7
	Porcentaje	100,00%	0,00%	100,0%
2014	Casos	44	5	49
	Porcentaje	89,80%	10,20%	100,0%
2015	Casos	17	16	33
	Porcentaje	51,52%	48,48%	100,0%
2016	Casos	5	24	29
	Porcentaje	17,24%	82,76%	100,0%
Total	Casos	73	45	118
	Porcentaje	61,86%	38,14%	100,0%

3.2. Edad, número de embarazos previos, día ciclo menstrual y embriones requeridos.

En cuanto a la edad de las 118 pacientes del estudio, la media de edad fue de 35,48 años, la mediana de 36 y la moda de 36. Con una desviación estándar del 4,71, un mínimo en edad de 27, y un máximo en edad de 45 años.

En número de embarazos anteriores en los 118 casos a los que se les aplicó fertilización asistida, hubo una media de 1,08 embarazos, una mediana de 1,00 embarazo y una moda de 0 embarazos anteriores, una derivación estándar del 1,10, con un mínimo de embarazos de 0 y un máximo de 3 embarazos anteriores.

Analizando el día del ciclo menstrual en el cual se realizó la fertilización asistida, la media se estableció en 16,24 día del ciclo, la mediana en 16,00 día del ciclo menstrual, y la moda en el día 16 del ciclo menstrual. Con una desviación estándar de 0,78, un mínimo en el día del ciclo menstrual de 14 y un máximo en 18.

En cuanto al número de embriones requeridos para la fertilización in vitro, de los 118 casos, la media fue de 2,08 embriones, la mediana de 2,00 embriones, y la moda de 2, con una desviación estándar de 0,77, un mínimo de 1 embrión y un máximo de 4 embriones en cada caso respectivo.

Tabla 2. Estadísticos descriptivos de las variables edad, número de embarazos previos, día ciclo menstrual y embriones requeridos.

	Edad pacientes	Número de embarazos anteriores	Día del ciclo menstrual	Número de embriones requeridos
N	118	118	118	118
Media	35,48	1,08	16,24	2,08
Mediana	36,00	1,00	16,00	2,00
Moda	36	0	16	2
Desviación estándar	4,71	1,10	0,78	0,77
Mínimo	27	0	14	1
Máximo	45	3	18	4

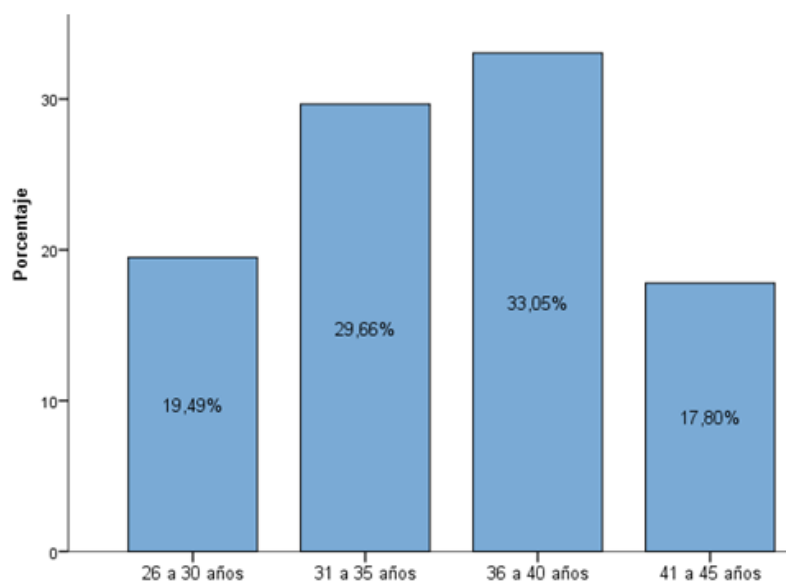


Figura 3. Distribución observada de las pacientes en función de los cuatro grupos etarios analizados en el estudio.

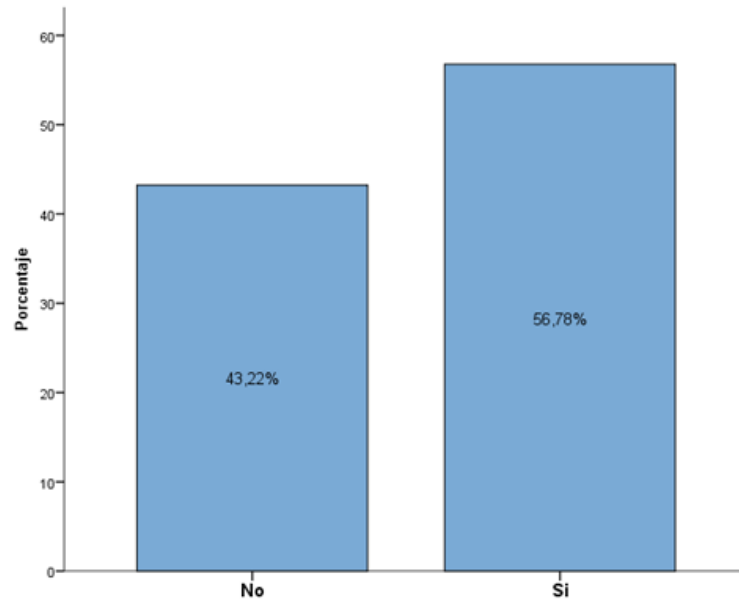


Figura 4. Distribución de las pacientes en función de tener embarazos previos.

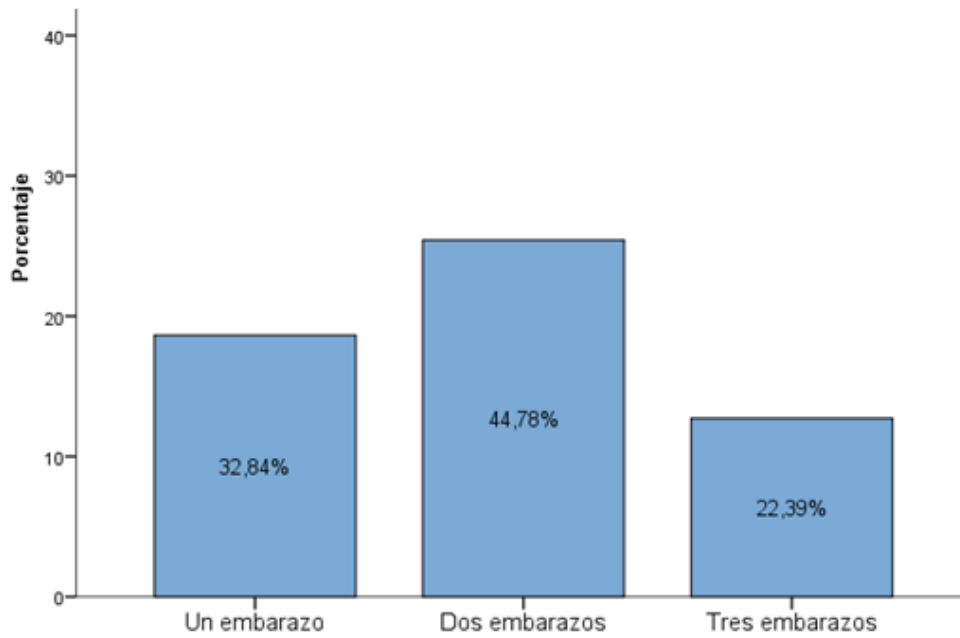


Figura 5. Distribución de las pacientes en función del número de embarazos previos.

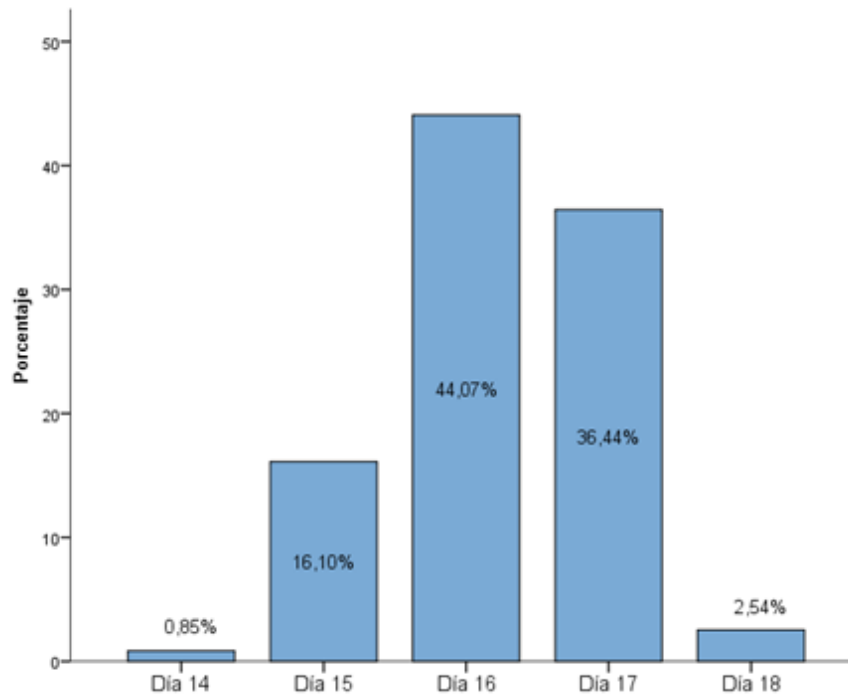


Figura 6. Distribución de las pacientes en función del día del ciclo menstrual en el que se realizó la intervención.

3.3. Frecuencia de éxito de embarazo según grupo etario

Los grupos etarios fueron divididos en cuatro, observándose así que el grupo de 26 a 30 años cuenta con 23 casos de los cuales 11 que corresponderían al 47,83% del total lograron el éxito de embarazo, mientras que el resto de casos que serían 12 y corresponden al 52,17% no logran el éxito de embarazo. Entre los 31 a 35 años encontramos 35 casos de los cuales 22 que corresponden al 62,86% logran el éxito de embarazo, mientras que 13 que serían el 37,14% no logran el éxito de embarazo.

En cuanto a los casos ubicados entre los 36-40 años encontramos 39 casos que corresponden al 100%, de los cuales 27 que equivalen al 69,23% de los casos logran el éxito de embarazo, mientras que 12 que corresponden al 30,77% no logran el éxito de embarazo.

Y por último el grupo de 41 a 45 años cuenta con 21 casos de los cuales 13 que equivalen al 61.90 % logran el éxito del embarazo, mientras que 8 que equivalen al 38,10% no logran el éxito de embarazo.

Tabla 3. Frecuencias y porcentajes del éxito de embarazos observados dentro de cada grupo etario.

Grupos etarios		Consecución de embarazo		Total
		Si	No	
26 a 30 años	Casos	11	12	23
	Porcentaje	47,83%	52,17%	100,0%
31 a 35 años	Casos	22	13	35
	Porcentaje	62,86%	37,14%	100,0%
36 a 40 años	Casos	27	12	39
	Porcentaje	69,23%	30,77%	100,0%
41 a 45 años	Casos	13	8	21
	Porcentaje	61,90%	38,10%	100,0%
Total	Casos	73	45	118
	Porcentaje	61,86%	38,14%	100,0%

$$X^2 = 2,833; p = 0,418$$

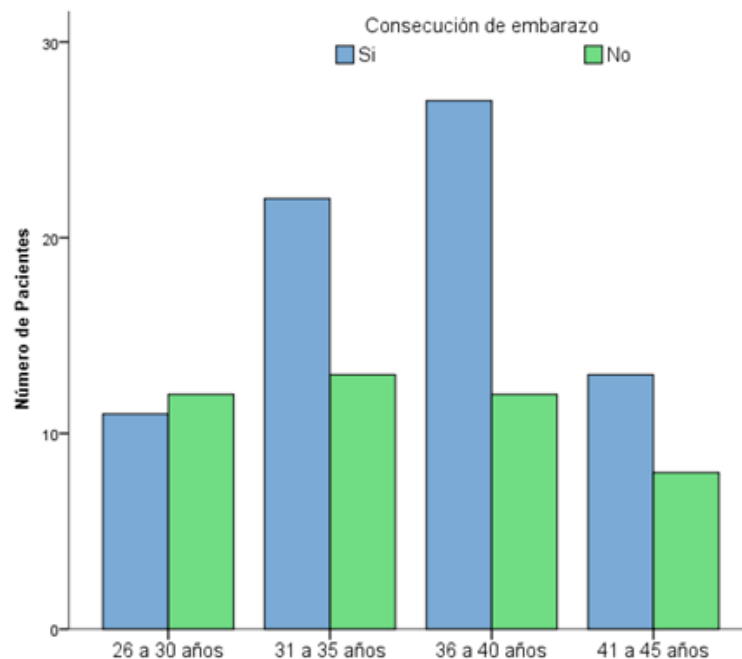


Figura 7. Frecuencia de éxito de embarazo dentro de cada grupo etario.

3.4. Causas de infertilidad femenina y masculina

Entre las causas de infertilidad femenina, habíamos señalado que se encontraban factores de tipo túbulo-peritoneal (adherencias), endometriosis y otros factores que imposibiliten la fecundación. En este estudio realizado con datos de historias clínicas de la Clínica "INFES", encontramos clasificadas a las mismas según su patología en endometriosis, adherencias de trompa y ausencia de trompa y ovario. En los datos concernientes al factor masculino, se encontró anexo a la historia clínica de la paciente, clasificado como grave, subfétil y ninguno, cuando este no existía. Siguiendo la línea de lo descrito podemos observar que de los 118 casos evaluados, 83 que corresponden al 70,34% se encuentran afectados por adherencias en la trompa, 32 que equivalen al 27,54 % presentan endometriosis y 3 casos que corresponden al 2,54% presentan ausencia de trompa y ovario. En cuanto al factor masculino, en los 118 casos 73 que equivalen al 61,86% no presentan influencia del mismo, 41 que equivalen al 34,75% presentan un factor masculino subfétil y 4 casos equivalentes al 3,39 % presentan un factor masculino grave.

Tabla 4. Causas de infertilidad femenina y masculina observada en el estudio.

	Causas de infertilidad	Frecuencia	Porcentaje
Femenina	Endometriosis	32	27,12
	Adherencias en la tropa	83	70,34
	Ausencia de trompa y ovario	3	2,54
	Total	118	100,0
Masculina	Ninguna	73	61,86
	Subfétil	41	34,75
	Grave	4	3,39
	Total	118	100,0

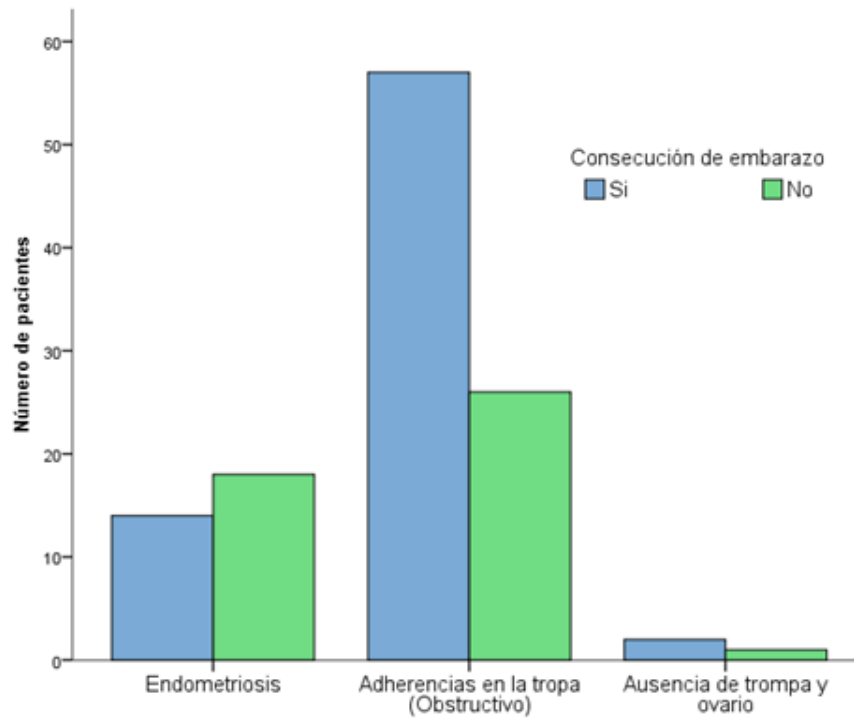


Figura 8. Frecuencia de éxito de embarazo dentro de cada tipo de infertilidad femenina

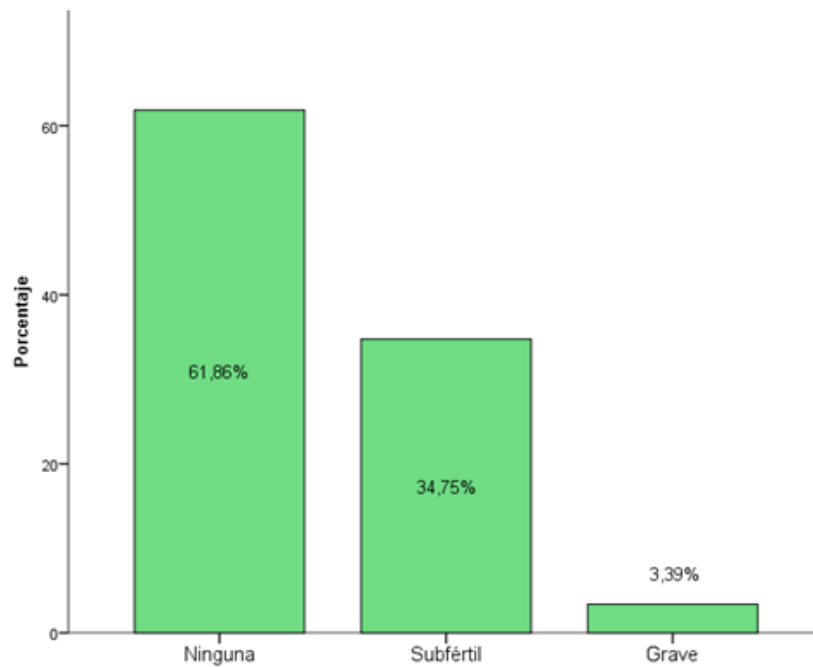


Figura 9. Distribución de los tipos de infertilidad masculina observados en el estudio.

3.5. Frecuencia de éxito de embarazo según factor de infertilidad femenina

En 32 casos en los cuales la infertilidad femenina se ve marcada por endometriosis, se puede establecer que 14 casos correspondientes al 43,75% del total si logran la consecución del embarazo con la utilización de fertilización asistida, 18 casos correspondientes al 56,25% de los casos no logran éxito de embarazo.

En 83 casos en los cuales la infertilidad femenina se ve marcada por adherencias en la trompa, 57 casos correspondientes al 68,67% de los mismos logran la consecución del embarazo, mientras que 26 que corresponden al 31,33% no logran consecución de embarazo.

En 3 casos en los cuales la infertilidad femenina se ve marcada por ausencia de trompa y ovario 2 casos correspondientes al 66,67% logran la consecución del embarazo, mientras que 1 correspondiente al 33,33 % no logra la consecución del embarazo.

Tabla 5. Frecuencias y porcentajes del éxito de embarazos observados según factor de infertilidad femenina

Causas de infertilidad femenina	Consecución de embarazo		Total	
	Si	No		
Endometriosis	Casos	14	18	32
	Porcentaje	43,75%	56,25%	100,0%
Adherencias en la tropa	Casos	57	26	83
	Porcentaje	68,67%	31,33%	100,0%
Ausencia de trompa y ovario	Casos	2	1	3
	Porcentaje	66,67%	33,33%	100,0%
Total	Casos	73	45	118
	Porcentaje	61,86%	38,14%	100,0%

$$X^2 = 6,112; p = 0,047*; CC = 0,222; p = 0,047*$$

3.6. Frecuencia del éxito de embarazo en pacientes con y sin embarazo previo

Se determina que de los 118 casos que se derivan a fertilización asistida, 51 casos no presentaban embarazos previos (nulíparas) y 67 casos presentan embarazo y/o embarazos previos (multíparas). En lo concerniente a los casos de pacientes sin embarazos previos, es decir 51 casos, 12 que corresponden al 23,53% lograron la consecución del embarazo, mientras que 39 correspondientes al 76,47% no logran el éxito de embarazo.

En cuanto a las pacientes que, si tenían embarazo y/o embarazos previos, es decir 67 casos, 61 correspondientes al 91,04% logran el éxito del embarazo, mientras que 6 equivalentes al 8,96% no logran la consecución del embarazo.

Tabla 6. Frecuencias y porcentajes del éxito de embarazos observados dentro de las pacientes con y sin embarazo previo.

Embarazos previos		Consecución de embarazo		Total
		Si	No	
Sin	Casos	12	39	51
	Porcentaje	23,53%	76,47%	100,0%
Con	Casos	61	6	67
	Porcentaje	91,04%	8,96%	100,0%
Total	Casos	73	45	118
	Porcentaje	61,86%	38,14%	100,0%

$X^2 = 55,950$; $p \leq 0,001^{***}$; $Fisher = 1,893^{-14}$; $CC = 0,567$; $p \leq 0,001^{***}$

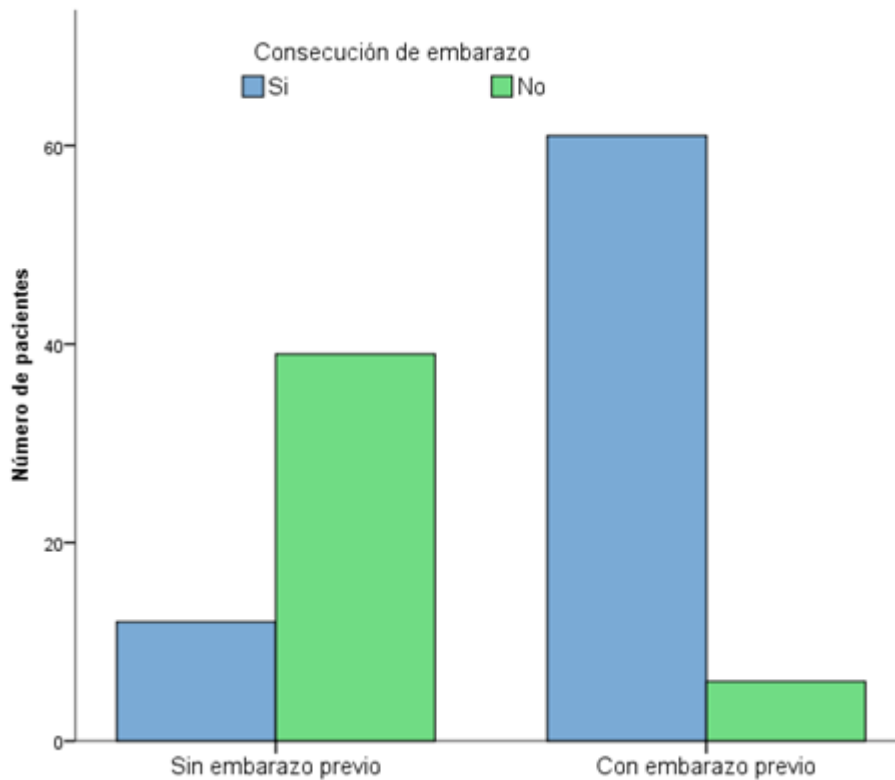


Figura 10. Frecuencia de éxito de embarazo dentro de la variable embarazos previos

3.7. Frecuencia de éxito de embarazos observados dentro del día de ciclo menstrual en el que se realizó la intervención

De los 118 casos intervenidos con fertilización asistida 1 caso fue realizado en el día 14 del ciclo menstrual y no logró éxito de embarazo, es decir el 100% de los casos. 19 casos fueron intervenidos el día 15, de los cuales 11 que equivalen al 57,89% de los casos si logró la consecución del embarazo, y 8 que equivalen al 42.11% no lograron la consecución del embarazo.

De 52 casos intervenidos en el día 16, 34 correspondientes al 65,38% lograron la consecución del embarazo, mientras que 18 equivalentes al 34,62% de los casos no lograron el éxito del embarazo.

De 43 casos intervenidos en el día 17, 25 que corresponden al 58,1 4% lograron la consecución del embarazo, mientras que 18 equivalentes al 41,86 % no logran éxito del embarazo. Por último, de 3 casos intervenidos el día 18, el 100% lograron éxito en el embarazo.

Tabla 7. Frecuencias y porcentajes del éxito de embarazos observados dentro del día del ciclo menstrual de las pacientes, en el que se realizó la intervención.

Día del ciclo menstrual		Consecución de embarazo		Total
		Si	No	
Día 14	Casos	0	1	1
	Porcentaje	0,0%	100,0%	100,0%
Día 15	Casos	11	8	19
	Porcentaje	57,89%	42,11%	100,0%
Día 16	Casos	34	18	52
	Porcentaje	65,38%	34,62%	100,0%
Día 17	Casos	25	18	43
	Porcentaje	58,14%	41,86%	100,0%
Día 18	Casos	3	0	3
	Porcentaje	100,0%	0,0%	100,0%
Total	Casos	73	45	118
	Porcentaje	61,86%	38,14%	100,0%

$$X^2 = 4,124; p = 0,389$$

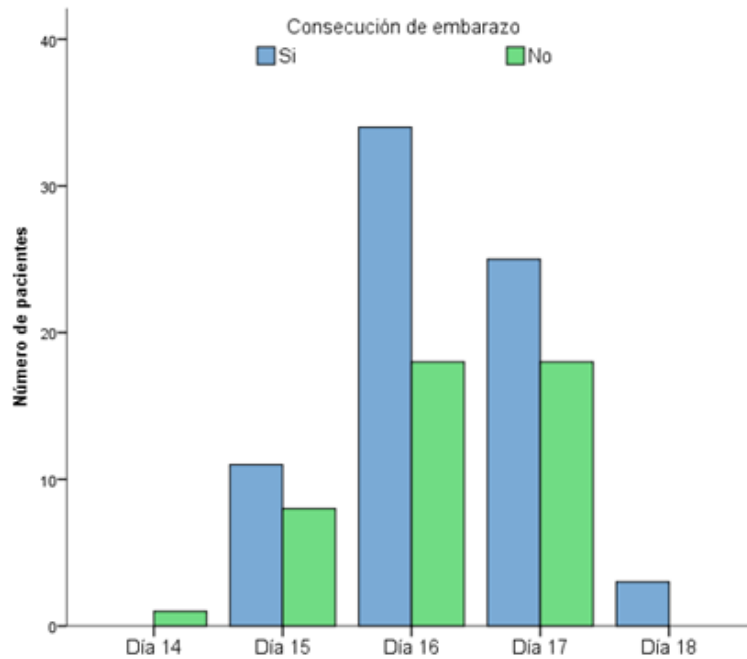


Figura 11. Frecuencia de éxito de embarazo dentro del día del ciclo menstrual en el que se realizó la intervención.

3.8. Frecuencia de éxito de embarazo según número de embriones requeridos para el tratamiento

De los 118 casos referidos a fertilización asistida, en 28 casos fue empleado un embrión, de los cuales 9 correspondientes al 32,14% lograron la consecución del embarazo, mientras que 19 que equivalen al 67,86% no lograron éxito de embarazo (Tabla 8).

Se requirió en 54 casos de los 118, dos embriones, de los cuales 39 casos correspondientes al 72,22% lograron el éxito de embarazo, mientras que 15 casos equivalentes al 27,78% no lograron la consecución del embarazo.

En 34 casos se utilizaron tres embriones, de los cuales 23 que corresponden al 67,65% lograron el éxito de embarazo, mientras que 11 equivalentes al 32,35% no lograron la consecución del embarazo.

En 2 casos se utilizaron 4 embriones, de los cuales el 100% lograron la consecución del embarazo.

Tabla 8. Frecuencias y porcentajes del éxito de embarazos observados dentro del número de embriones requeridos para el tratamiento.

Número de embriones requeridos		Consecución de embarazo		Total
		Si	No	
Uno	Casos	9	19	28
	Porcentaje	32,14%	67,86%	100,0%
Dos	Casos	39	15	54
	Porcentaje	72,22%	27,78%	100,0%
Tres	Casos	23	11	34
	Porcentaje	67,65%	32,35%	100,0%
Cuatro	Casos	2	0	2
	Porcentaje	100,0%	0,0%	100,0%
Total	Casos	73	45	118
	Porcentaje	61,86%	38,14%	100,0%

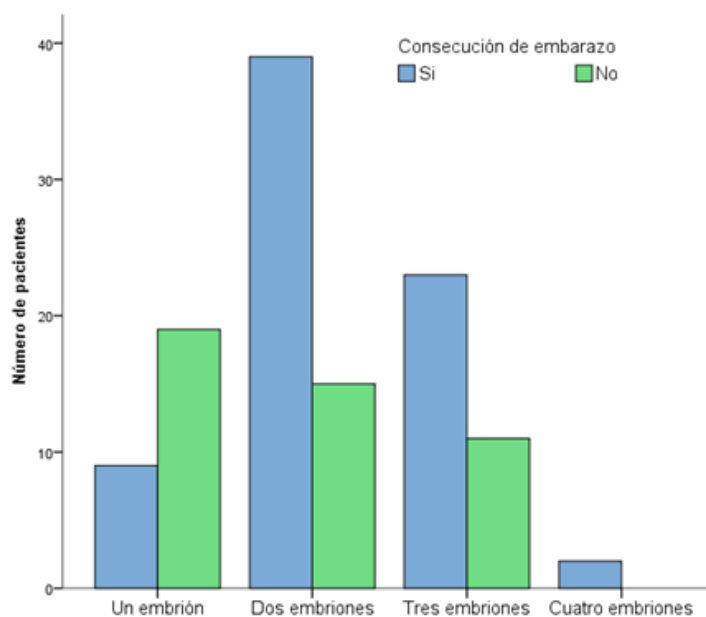


Figura 12. Frecuencia de éxito de embarazo dentro del número de embriones requeridos durante el tratamiento.

3.9. Distribución de las pacientes según el lapso requerido para la consecución del embarazo

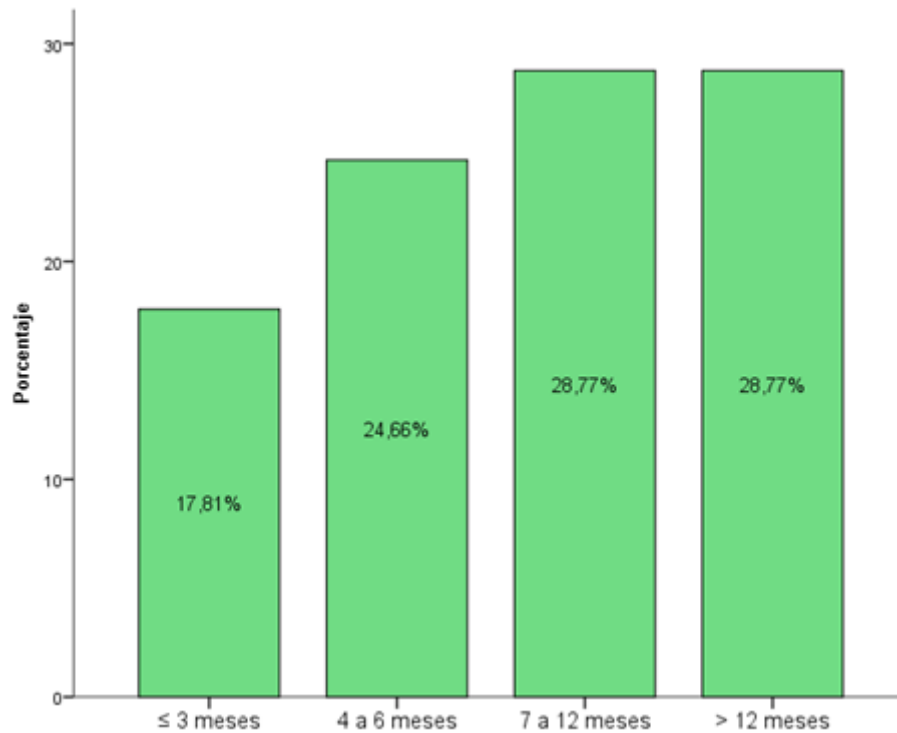


Figura 13. Distribución de las pacientes en función del tiempo transcurrido hasta embarazo (n = 73).

De los 118 casos, 73 casos lograron la consecución del embarazo, de los cuales 13 casos que equivalen al 17,81% lo lograron en un periodo igual o menor a 3 meses, 18 correspondientes al 24,66% lo lograron en un lapso de 4 a seis meses, 21 casos que equivalen al 28,77% en un periodo de 7 a 12 meses y por último 21 pacientes equivalentes al 28,77% que lograron éxito de embarazo en un periodo igual o mayor a 12 meses (Figura 13).

3.10. Distribución de pacientes que lograron embarazo y tipo de tratamiento coadyuvante utilizado

En cuanto al tratamiento coadyuvante utilizado, de las 73 pacientes que lograron la consecución del embarazo el 42,25% tuvieron un curso espontáneo del mismo, el 30,99% requirieron uso de citrato de comiflano y el 26,76% un control ovulatorio (Figura 14).

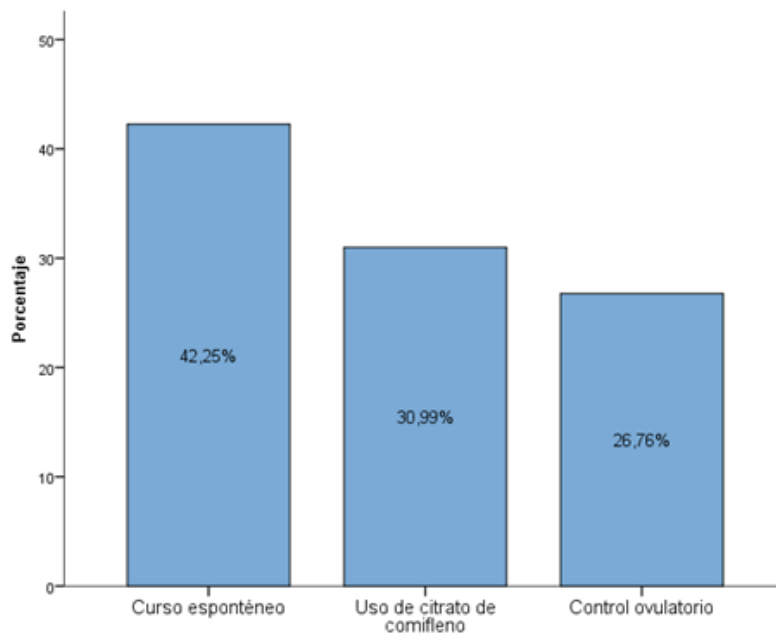


Figura 14. Distribución de los tratamientos coadyuvantes en las pacientes con éxito de embarazo (n = 73).

CAPÍTULO IV

1. DISCUSIÓN

En el presente trabajo acerca de la frecuencia del logro de embarazo en pacientes que asisten a la Clínica “INFES”, y son derivadas a terapéutica de alta complejidad (FIV) en el periodo agosto de 2013 a Agosto de 2016, la población estudiada estuvo integrada por 118 pacientes.

En cuanto al logro de embarazo con la técnica de fertilización asistida, se registró que el 61,86 % de las pacientes a las que se les practicó este procedimiento tuvieron éxito en la consecución del embarazo, comparado con un 38,14 % de pacientes que no lograron tener éxito. Estos resultados difieren de los encontrados en varios estudios como el realizado por Tominaga y Lechuga a 3330 metros sobre el nivel del mar en el Perú, en donde se evalúa el rango de éxito en un programa de fertilización in vitro en 27 parejas con diagnóstico de infertilidad. Y donde se obtuvo un valor de 22,2 % de embarazo clínico en el año 2009. Enríquez y Serrano, realizaron de igual manera un estudio y análisis retrospectivo sobre la fertilización in vitro, en el hospital Carlos Ardilla Lulle de Bucaramanga, sobre 60 parejas con infertilidad y se establece un éxito de embarazo del 24,56 % en tres años en el año de 2008. Aunque los valores son bastante discordantes, coinciden con la realidad de nuestro entorno, puesto que hubo un desequilibrio de información en las historias clínicas de las pacientes por año, ya que en el año 2013 y 2014 se encuentran menos registros de las pacientes que no logran la consecución del embarazo y los valores de éxito son más altos. Al analizar los resultados por años se encontró que en

2013 el 100% de las pacientes lograron la consecución del embarazo, en el 2014 el 89,90% de las pacientes presentan logro de embarazo, en el 2015 17,21% del total logran embarazarse, mientras que en el año 2016 el 17,24% logró consecución del mismo.

Además, en la Clínica “INFES” el número de pacientes derivadas a terapéutica de alta complejidad varía constantemente por mes y año, y también debemos recordar que muchas de las pacientes pueden obtener una respuesta satisfactoria a nivel de baja complejidad sin necesidad de ser derivada a una terapéutica más alta, ya que este es un centro multidisciplinario y no específicamente sólo se practican procedimientos de alta complejidad como FIV o ICSI.

Así como también difieren del resultado obtenido por Noriega y Vizcarra en el 2012, en donde se evaluó la técnica de donación de ovocitos como parte de la fertilización in vitro, utilizando 71 ovocitos y obteniendo el 86,4% de logro de embarazo. Este valor es aún más alto que el obtenido en nuestro estudio, pero puede ser influenciado por la técnica usada, puesto que las pacientes incluidas en este estudio no recibieron ovocitos donantes, y este puede ser un factor determinante que aumente la tasa de efectividad de la reproducción asistida.

Al hablar de la prevalencia de factores determinantes de infertilidad femenina se ubicaron en el siguiente orden: factor tubárico (adherencias en trompas): 70,34%, factor peritoneal (endometriosis): 27,54% y otros factores como la ausencia de trompa y ovario alcanzaron el 2,54%. Estos datos son contrarios a los obtenidos por Mondragón durante los años 2002 a 2004 en el cual estudió 1389 mujeres en las cuales el factor causal más frecuente fue el peritoneal (49,4%), seguido por el factor tubárico (50,6%) en el Programa Profamilia Fértil de Cali y de la misma manera a los obtenidos por Hart en 2003 quien sitúa a las causas de origen desconocido en el 25% del total de mujeres infértiles, es decir un tercio de la

población de pacientes con problemas para la concepción. Pero a la vez los datos de nuestro estudio contrastan con estadísticas internacionales de CDC y OMS en 2015 donde establecen que el factor tubárico constituye aproximadamente el 25% de los casos de infertilidad femenina a nivel mundial, pero asciende a un 60% a nivel de referencia a terapéutica de alta complejidad, con el factor peritoneal en segundo lugar y la ausencia total de trompa u ovario como tercero.

El grupo etario predominante en asistir a terapéutica de alta complejidad (FIV) fue entre las edades de 36 a 40 años. Éste dato discrepa con el estudio de Evers en 2002, quien estableció en su estudio que el rango de fertilidad declina conforme pasan los años de 20% a los 35 a 0 % a los 45 años y que la terapia asistida debe realizarse en mujeres menores de 35 años con rango de fecundidad del 20%. Pero conforme lo evidenciado en la población en la que realizamos el estudio el valor tan alto de mujeres entre 36 y 40 años puede deberse a que la mayoría de las mismas acuden luego de intentos fallidos con técnicas de baja complejidad, y con el diagnóstico estricto como requisito para ingresar a FIV de endometriosis, adherencias tubáricas y ausencia de ovario y trompa y esta puede ser la base de la demora en asistir a una terapia de alta complejidad.

El factor masculino no tuvo relación con la infertilidad femenina en un 61,86%, en el 34,7% se trataba de un factor masculino subfétil y en un 3,39% de un factor masculino grave. Según Sunkara Sk. 2011 la incidencia de fracaso total de la fertilización después de la fecundación in vitro con factor masculino normal oscila entre el 4 y el 16%, y la probabilidad de fracaso recurrente en ciclos posteriores de FIV es aproximadamente del 30% por esta razón, la presencia de factor masculino severo requieren el uso de micromanipulación y la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) y no es efectiva ante una técnica como la FIV. Por tanto, estos resultados concuerdan con el hecho

de que en la FIV el factor masculino subfétil y grave no constituye un factor determinante para el logro o no de la misma en contraste con los factores de causa femenina, ya que en todos los casos hubo algún factor predisponente femenino, pero masculino no necesariamente.

En el 72,22% de las pacientes del estudio que lograron el embarazo se implantaron dos embriones, en el 4% tres embriones, en el 25,9% un solo embrión, y en el 4,72 % cuatro embriones. Esto reafirma lo que la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) sugiere en el año 2011, en donde se establece que no hay que transferir más de 3 o 4 embriones en mujeres de 38 y 39 años de edad, y no más de 5 embriones deben transferirse en mujeres de 40 años de edad o mayores. Lawlor DA, Nelson SM en 2012 de igual forma sugieren no transferir más de 2 embriones sin importar la edad materna. Aunque de igual forma podría fortalecerse este hecho con el día del ciclo en el cual fueron implantados ya que en nuestro estudio se estableció la media en 16,24 con un mínimo en el día 14 y un máximo en el día 18 lo que pudo potenciar el efecto positivo de la técnica, además que según Combelles CM, Orasanu B en 2005 explican que hay factores específicos del paciente que son importantes, por ejemplo, los ciclos que resultan en un alto número de ovocitos y producen un gran número de embriones para la criopreservación se asocian con mayores tasas de embarazo. Con relación a nuestro estudio podemos determinar que el porcentaje bajo uso de más de 2 embriones puede deberse a la ley vigente en el Proyecto de Ley Orgánica para manejo de Terapia Reproductiva Asistida, 2016 establecida por la Asamblea Nacional del Ecuador, que igual guarda relación con lo observado durante los años, ya que la muestra empieza en el año 2013.

En cuanto a la paridad se encontró que del 100% el 23,53 % de pacientes se embarazan sin tener embarazo previo, mientras que el 76,47% no. Romundstad L.B, Romundstad P.R

presentó en 2008 cohortes poblaciones comparando a la paridad con el hecho de lograr o no la consecución del embarazo y obtuvo lo siguiente: en mujeres que tenían embarazos previos 91,04% lograron embarazarse nuevamente, mientras que el 8,96 no. Lo cual coincide con nuestro estudio y con la bibliografía que lo sustenta. El tiempo de logro de embarazo, después de haber iniciado el tratamiento, fue más frecuente entre los 7 a 12 meses (28,77%).

En cuanto al uso de terapia coadyuvante para mantener la FIV en curso en las pacientes que si lograron embarazo: 42,25% del total lograron embarazo espontáneo en el curso del estudio, 30,99% recibieron Citrato de Clomifeno más relaciones sexuales dirigidas y el 26,76% tuvieron seguimiento ovulatorio con relaciones sexuales dirigidas. Estos resultados coinciden con lo evidenciado por Ahmed Gibreel, en Cochrane 2012 en donde se incluyeron catorce estudios en la revisión. Se pudo realizar un metanálisis con los datos de los 12 estudios incluidos, con un total de 2536 participantes. No hubo pruebas de que el clomifeno junto con gonadotropinas para la FIV, con o sin antagonista de GnRH a mitad del ciclo No hubo pruebas para indicar que el clomifeno con gonadotropinas (con o sin el antagonista de GnRH) fue significativamente diferente de las gonadotropinas en los protocolos de agonista de GnRH para las pacientes sometidas al tratamiento de FIV, en cuanto a las tasas de nacidos vivos o de embarazo.

Limitaciones:

- Para el desarrollo de esta investigación se decidió hacer un estudio retrospectivo, descriptivo no experimental, del cual se analizaron tres años en la clínica infes en el cual esperábamos tener mayor número de pacientes para el análisis propuesto.
- Al recoger los datos de cada paciente se analizo el lado de parte de laboratorio y la parte ginecológico en lo cual encontramos un déficit en la información ya que debería estar más detallado el procedimiento realizado y a lo largo del embarazo creemos que debería ser un manejo individualizado y la historia clínica debería estar sumamente detallada debido a el tipo de tratamiento que se está realizando y la importancia de llegar a la culminación del embarazo con éxito.

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. Conclusiones

- La frecuencia del logro de embarazo en pacientes con tratamiento de infertilidad femenina derivados a terapéutica de alta complejidad (FIV) fue 61,49 %.
- El factor de infertilidad femenina predominante fue el factor tubárico.
- El grupo etario predominante con infertilidad femenina, derivadas a terapéutica de alta complejidad (FIV) fue entre las edades de 36-40 años.
- El factor masculino en la mayoría de los casos no se asoció con el factor femenino determinante de infertilidad, seguido por el factor masculino subfétil, y por último el factor masculino grave.
- La mayoría de pacientes con infertilidad femenina fueron nulíparas al ingresar a terapéutica de alta complejidad (FIV).

- La mayoría de mujeres que lograron el éxito de embarazo, fueron multíparas.
- La mayoría de pacientes que lograron el embarazo continuaron el curso del mismo de manera espontánea, sin la ayuda de terapia coadyuvante ovulatoria específica.
- El tiempo del logro del embarazo, después de haber iniciado el tratamiento fue más frecuente entre los 7 a 12 meses.
- Fueron dos los embriones colocados durante el tratamiento de alta complejidad (FIV) en la mayoría de pacientes.

2. **Recomendaciones**

- Estandarizar el protocolo de tratamiento a seguir, en casos de infertilidad femenina, establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS), pero además hacer énfasis en los niveles de pregrado acerca de la detección pronta y oportuna de trastornos físicos y fisiológicos sobre el aparato reproductor masculino y femenino a nivel primario y la promoción adecuada de una planificación familiar, que a la vez alerte a la pareja sobre

signos, síntomas e interrogantes que debe siempre tener presente al momento de concebir un hijo.

- Realizar trabajos de investigación a nivel del Ecuador, zona urbana y rural, que permita ubicar de menor manera la prevalencia de factores que aumenten el riesgo de imposibilitar a la pareja a poder tener hijos, las edades clave, y que así se forme un programa a nivel nacional que facilite a la población a entrar en un programa de terapia de reproducción asistida, puesto que los mismos no están a la mano de la economía de todos.
- Registrar los hallazgos y procedimientos terapéuticos realizados en cada uno de los pacientes en las respectivas historias clínicas. La importancia de la historia clínica no ha sido entendida por todos por igual, como pudimos ver en nuestro estudio, hubieron vacíos importantes a nivel antecedentes personales, familiares, tiempo de infertilidad, antecedentes quirúrgicos, fármacos que tal vez no nos permitieron tener la información completa y sesgaron los resultados.
- Realizar una descripción más detallada del tratamiento realizado a la paciente con diagnóstico de infertilidad femenina. Mantener una brecha adecuado entre la parte que se dirige por el médico y el profesional de Biología Molecular, así la cotinuidad del proceso sería mejor.

- Realizar un seguimiento y monitoreo de cada una de las pacientes con tratamiento de infertilidad femenina, con el fin de valorar el logro de embarazo, en este caso al momento de derivar a una terapéutica de alta complejidad como la Fertilización in Vitro, ya que de acuerdo al impacto biopsicosocial y económico, la pareja siempre buscara fuentes que reflejen su efectividad.

- El hecho de recurrir a un tratamiento de alta complejidad (fertilización in vitro) constituye una fuente de estrés en personas que padecen de este problema. Va a depender mucho como cada pareja afronte el problema y la necesidad del tratamiento, que en muchas ocasiones es reiterado el tratamiento por falla del anterior, no cabe duda que el factor emocional es muy importante para poder afrontar incluso las dudas de este tipo de tratamientos. Y aunque en nuestro trabajo de estudio no incluimos al estrés y su impacto como variable creemos que cualquier abordaje terapéutico de los trastornos de infertilidad necesita pues de una respuesta integral que contemple las esferas biológica, psicológica y social de los sujetos. La intervención psicología, en base a los datos hoy conocidos, debería ir dirigida por tanto a cubrir al menos dos objetivos fundamentales: la disminución del estrés asociado a la infertilidad y su tratamiento y la colaboración en la consecución de la gestación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

Kasper, D.;Fauci A.; Branwald, E. Et al. Esterilidad y control de la fecundidad. Harrison Principios de Medicina Interna. 16va Ed. Madrid: Editorial Mc Graw-Hill Interamericana de España S.A.U. 2008 (Sec. 8, Cap. 45 Pág. 314-319).

Berek, J; Hillard, P.; Adushi, E. Infecundidad. Ginecología de Novak 14va Ed. México. Editorial McGraw-Hill Interamericana 2004 (sec. V, Cap. 27; Pág. 789-860).

Ministerio de Salud del Gobierno de Chile. Guía para el Estudio y Tratamiento de la Infertilidad. Programa Nacional Salud de la Mujer. 2015.

Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. Demografía, salud materna e infantil y salud sexual y reproductiva. 2015

Tominaga LV.; Lechuga JV.; Pella Ricardo; Sierra José. Fertilización in vitro y transferencia de embriones. Experiencia de un programa de reproducción asistida a 3330 metros sobre el nivel del mar. Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia. Vol. 55, núm 2 (2009).

Prazak L.; Noriega L.; Llerena G. Primera serie peruana de fertilización asistida con procedimientos de alta complejidad. Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia. Vol. 37, núm. 12 (2010).

Organización Mundial de la Salud. Infertilidad. Biblioteca de la Salud Reproductiva. Año 2015.

American Society For Reproductive Medicine. Definition of infertility and recurrent pregnancy loss. Fertility and Sterility Vol. 90, Suppl 3, November 2008. Revised September 2009.

American Society For Reproductive Medicine. Prediction of Fertility Potential (Ovarian Reserve) in Women 2009.

Red Latinoamericano de Reproducción Asistida (RLA) 2005.

Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Calendario de las relaciones sexuales en relación a la ovulación. Efectos sobre la probabilidad de concepción, la supervivencia del embarazo, y el sexo del bebé. *New England Journal Medicine* 1995; 333:1517-21.

Santiago, B.O. Infertility: causes and definitions. *Rev. Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, Vol. 54 No 4. 2010.

Cates W. Jr, Rolfs RT, Aral SO. Sexually transmitted diseases, pelvic inflammatory disease, and infertility: an epidemiological update. *Epidemiology Rev.* 1990;12:219-20.

Organización Mundial de la Salud. Referido en Definición de infertilidad . *Network en Español*: 2010, Vol. 23, No. 2

Marconi, Guillermo. “Factor Tubárico y peritoneal, diagnostico y tratamiento” .Simposio: Manejo del paciente estéril en consultorio. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia* 2008; 52(1):100-108.

Madera, Iván. “Factor Uterino de infertilidad” .Simposio: Manejo del paciente estéril en consultorio. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia* 2010; 52(1):89-99.

Morán C, Garcia-Hernandez E, Carranza Lira S, Cortes A, et al. Prognosis for fertility analyzing different variables in men and women. *Archive Andrology*. 1996; 36:197-204.

Karlo BN. Impaired fertility caused by endocrine dysfunction in women. *Endocrinology Metabolic Clinical North America*. 2013; 32:573-92.

Madera, Iván. “Factor Cervical de infertilidad” .Simposio: Manejo del paciente estéril en consultorio. Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia 2011;52(1):80-88.

Pacheco, José. “Gestación en Parejas con Infertilidad, Experiencia en el Hospital E. Rebagliati M. Esalud ”. Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia 2011; 52(2):68-79

Schmidt L, Sobotka T, Bentzen J.G., et al. and on behalf of the ESHRE Reproduction and Society Task Force. Demographic and medical consequences of the postponement of parenthood. Hum Reprod Update 2012, 18(1): 29-43

Maruni P. y Schwartz sobre la estimación de esterilidad y fecundidad, 2010.

The Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Obesity and reproduction: an educational bulletin. Fertil Steril. 2011;90: S21-9

Hackshaw A., Rodeck C., Boniface S. Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls. Human Reproduction Update 2011; 17 (5):589–604, 2011

Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of Infertility and recurrent pregnancy loss. Fertil Steril 2010; 90: S60

Devroey P., Fauser B., Diedrich K., Evian Annual Reproduction (EVAR), 2010. Logros para mejorar el diagnóstico y el manejo de la infertilidad. Reproducción Humana Actualización, Vol. 15, No. 4, 391-408, 2010

Crosignani P., Rubin B. Uso óptimo de pruebas diagnósticas de infertilidad y tratamiento adecuado. The ESHRE Capri Workshop Group. Reproducción Humana, año 2009: 723-32

Saunders R., Shwayder J., Nakajima S., Métodos comunes para asistencia en patología tubárica. 2011: 2179-9

Bingol B., Gedikbasi A., et al. Comparación de la efectividad del uso de infusión salida, sonohisterografía, ecografía transvaginal e histeroscopia. *Obstet Gynaecol*. 2011: 54-8

Hsu A., Arny M., Knee A., Bell C., et al. Antral follicle count in clinical practice: analyzing clinical relevance. *Fertility and Sterility* Vol. 95, No.2, Febrero 2011

World Health Organization. WHO Laboratory Manual for Examination and Processing of Human Semen, 5th Edición, Geneva, 2010

Johnson N, van Voorst S., Sowter M., Strandell A., Tratamiento Quirúrgico para la enfermedad tubárica antes de ser derivadas a fertilización in vitro. *Base de Datos Cochrane*. Enero 2010

Stamatellos I, Apostolides A, Stamatopoulos P, Bontis J. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy depending on the size or number of the polyps. *Arch Gynecol Obstet*. 2011 May;277(5):395-9. 12

Sharma V, Allgar V, Rajkhowa M. Factors influencing the cumulative conception rate and discontinuation of in vitro fertilization treatment for infertility. *Fertil Steril* 2002;78:40-46

Pandian Z, Gibreel A, Bhattacharya S. In vitro fertilisation for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Apr 18;4

Kulkarni A., Jamieson D., Jones HW Jr., et al. Tratamientos de fertilidad y embarazos múltiples en los Estados Unidos. *New England Journal Medicine*, 2013: 2218

Cohlen BJ, Vanderkerckhove P, te Velde ER et al. Timed intercourse versus intra-uterine insemination with or without ovarian hyperstimulation for subfertility in men. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (2): CD000360

Saleh A, Tan SL, Biljan MM, Tulandi T. A randomized study of the effect of 10 minutes of bed rest after intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2011 Sep;74(3): 509-11

La Marca A., Sighinolfi G., Radi D., et al. Hormona antimulleriana como factor predictor en la reproducción asistida de alta complejidad, *Reproducción Humana Actualización*. 2010. 113-30

ANEXOS

Hoja de recolección de base de datos

<u>Edad</u>	21-25	26-30	31-35	36-40	41-45	Más de 45
<u>Paridad</u>						
<u>Logro de embarazo</u>	SÍ		NO			
<u>Lapso requerido para logro de embarazo</u>	Menor o igual a tres meses	4 a 6 meses	7-12 meses	Mayor a 12 meses		
<u>Número de embriones implantados</u>	1	2	3	4		
<u>Factor masculino asociado</u>	NO	SUBFÉRIL	GRAVE			
<u>Causa de Infertilidad femenina diagnosticada</u>	Factor Peritoneal	Factor Tubarico	Ausencia de Trompa u ovario	Otros		
<u>Terapia coadyuvante de FIV</u>	Curso de embarazo espontáneo	Terapia con Citrato de clomifeno y relaciones sexuales dirigidas	Terapia de seguimiento ovulatorio y relaciones sexuales dirigidas			