



## **UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ**

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Salud Pública, Historia de la Ciencia y Ginecología.

### **TESIS DOCTORAL**

## **“FACTORES PREDICTIVOS DE EMBARAZO EN INSEMINACIÓN INTRAUTERINA HOMÓLOGA”**

Presentada por Deseada Nerea Mazaira Muñoz para optar al Grado de  
Doctor por la Universidad Miguel Hernández.

Dirigida por los Doctores:

M<sup>a</sup> Isabel Ación Sánchez

Irene Velasco Ruiz

**Alicante, 2015.**



M<sup>a</sup> Isabel Acién Sánchez, Doctora Europea en Medicina y Cirugía y Profesora Asociada del Departamento de Salud Pública, Historia de la Ciencia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad Miguel Hernández; e Irene Velasco Ruiz, Doctora en Biología y Profesora Asociada al Departamento de Biotecnología de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Alicante

**CERTIFICAN:**

Que **D<sup>a</sup> DESEADA NEREA MAZAIRA MUÑOZ** ha realizado íntegramente bajo nuestra supervisión el trabajo titulado " Factores predictivos de embarazo en inseminación intrauterina homóloga ", cumpliendo todos los objetivos previstos. Dicho trabajo está concluido de forma satisfactoria para su defensa pública para optar al GRADO DE DOCTOR ante un Tribunal.

Lo que certificamos en Sant Joan d'Alacant, a 2 de Octubre de 2015.

Fdo: M<sup>a</sup> Isabel Acién Sánchez

Fdo: Irene Velasco Ruiz



ILDEFONSO HERNÁNDEZ AGUADO, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA, HISTORIA DE LA CIENCIA Y GINECOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

**INFORMA:**

Que **D<sup>a</sup> DESEADA NEREA MAZAIRA MUÑOZ**, ha realizado bajo la coordinación de este Departamento su memoria de Tesis Doctoral titulada " Factores predictivos de embarazo en inseminación intrauterina homóloga ", cumpliendo todos los objetivos previstos, finalizando su trabajo de forma satisfactoria para su defensa pública y capacitándole para optar al Grado de Doctor.

Lo que certifico en Sant Joan d'Alacant, a 2 de Octubre de 2015.

Fdo: Ildefonso Hernández Aguado  
DIRECTOR



A Miguel, por su comprensión en el tiempo que he estado inmersa en este proyecto.

A Mikel, por acompañarme durante todo este viaje con sus movimientos dentro de mí.

A mis padres y hermanas, porque sin ellos nada de esto hubiera sido posible.

# AGRADECIMIENTOS



- A la Dra. M<sup>a</sup> Isabel Acién Sánchez, directora de esta tesis, por depositar su confianza en mí a la hora de realizar esta tesis y por animarme a mejorar con la misma mi formación académica y profesional, por su paciencia, comprensión y tiempo dedicado. Sin su colaboración esto no se podría haber llevado a cabo.
- A la Dra. Irene Velasco Ruiz, directora de esta tesis, por su ayuda y colaboración en la elaboración de este trabajo, por siempre estar ahí cuando he necesitado de su apoyo.
- Al Profesor y Dr. D. Pedro Acién Álvarez, Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario de San Juan de Alicante, por confiar siempre en mí y permitirme formar parte de este Servicio, por los conocimientos transmitidos desinteresadamente a lo largo de todos estos años y por cederme sus fotografías para poder enriquecer mi trabajo.
- Al Dr. Francisco Quereda Seguí, Jefe de Sección de Ginecología y tutor de residentes, por preocuparse de mi formación y por su gran paciencia durante mis años de residencia.
- A mis compañeras, las Dras. Lourdes Montesinos Llorca, Eva Ruiz Maciá y Teresa Santoyo Albert, por emprender a la vez nuestros caminos hacia el Doctorado, por su apoyo incondicional y animarme en los momentos de mayor desesperación.
- A mi obstetra y compañera la Dra. Montserrat Martínez Beltrán, por apoyarme y no permitir que me rindiera en la realización de este trabajo durante mi embarazo.
- A Ramón Pastor y Beatriz Tosal, por sus consejos y estar siempre ahí para resolver mis dudas estadísticas e informáticas.
- A mi compañera la Dra. Pilar Vela Troncoso, por escucharme y darme ánimos, y ayudarme con el diseño de la hoja de recogida de datos.



Este estudio fue realizado en parte con la ayuda de investigación FIS PI10/01815 (sobre fisiopatología y tratamiento de la endometriosis) del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad, Madrid, España, con la cofinanciación FEDER, dentro del plan nacional de I+D+I 2008-2011, y cuyo IP es el Prof. Pedro Ación Álvarez.





## INTRODUCCIÓN.

1. HISTORIA DE LA ESTERILIDAD Y MEDICINA DE LA REPRODUCCIÓN .....	11
2. DEFINICIONES EN ESTERILIDAD.....	16
3. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ESTERILIDAD.....	18
4. EDAD Y FERTILIDAD.....	21
5. ESTUDIO BÁSICO DE LA PAREJA ESTÉRIL.....	22
5.1 Confirmación de la ovulación y valoración de la reserva ovárica.....	24
5.2 Confirmación de la permeabilidad tubárica.....	26
5.3 Confirmación de la presencia de una proporción suficiente de espermatozoides morfológica y funcionalmente normales.....	28
6. CAUSAS FEMENINAS DE ESTERILIDAD.....	30
6.1 Factor cervical.....	30
6.2 Factor uterino.....	30
➤ Miomas.....	30
➤ Adenomiosis.....	33
➤ Pólipos endometriales.....	33
➤ Sinequias.....	34
➤ Malformaciones uterinas.....	35
6.3 Factor tubárico.....	38
6.4 Factor ovárico.....	39
➤ Síndrome de ovarios poliquísticos.....	39
➤ Fallo ovárico prematuro.....	41
➤ Endometriosis.....	43
6.5 Factor hipotálamo-hipofisario.....	45
➤ Amenorreas hipotalámicas.....	45
➤ Hiperprolactinemia.....	46
➤ Patología tiroidea.....	46
7. INSEMINACIÓN INTRAUTERINA CONYUGAL (IAC).....	47
7.1 Indicaciones de la IAC.....	47
7.2 Número de ciclos a realizar.....	47
7.3 Datos epidemiológicos actuales de la IAC.....	48
7.4 Factores pronósticos.....	48

## JUSTIFICACIÓN.....49

### HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

1. HIPÓTESIS.....	52
2. OBJETIVOS PRIMARIOS.....	52
3. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	52

### MATERIAL Y MÉTODOS.

1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	54
2. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO.....	54
3. PROTOCOLO DE ESTUDIO.....	54
4. ANÁLISIS BÁSICO DEL SEMEN.....	56
4.1 Recogida de la muestra.....	56
4.2 Examen macroscópico.....	57
4.3 Examen microscópico.....	59
5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA IAC.....	66
6. PROTOCOLO DE TRATAMIENTO.....	67
6.1 Ciclo espontáneo.....	67
6.2 Ciclo inducido con citrato de clomifeno.....	67
6.3 Ciclo estimulado con FSH.....	67
6.4 Ciclo estimulado con FSH + citrato de clomifeno.....	68
6.5 Ciclo estimulado con hMG.....	68
7. INDUCCIÓN DE LA OVULACIÓN.....	68
8. PREPARACIÓN SEMINAL PARA IAC.....	68
9. INSEMINACIÓN INTRAUTERINA CONYUGAL.....	69
10. SOPORTE DE LA FASE LÚTEA.....	70
11. DIAGNÓSTICO DE EMBARAZO.....	70
12. VARIABLES ANALIZADAS.....	70
12.1 Variables predictivas.....	70
12.1.1 Variables predictivas dependientes de la pareja.....	70

12. 1. 2	Variables predictivas dependientes del ciclo de IAC.....	72
12. 2	Variables resultado.....	73
13.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	74

## RESULTADOS.

1.	CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA.....	76
2.	RESULTADOS DEL ESTUDIO DE ESTERILIDAD.....	78
3.	DESCRIPCIÓN DE LOS CICLOS DE IAC.....	80
4.	DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES RESULTADO.....	84
5.	RELACIÓN ENTRE VARIABLES PREDICTIVAS Y VARIABLES RESULTADO.....	86
5. 1	Análisis de las variables predictivas de embarazo dependientes de la pareja.....	86
5. 2	Análisis de las variables predictivas de embarazo dependientes del ciclo de IAC.....	95
5. 3	Análisis de las variables predictivas de embarazo a término.....	101
5. 4	Análisis de las variables predictivas de aborto.....	101
5. 5	Análisis de las variables predictivas de embarazo ectópico.....	103
5. 6	Análisis de las variables predictivas del número de embriones en primera ecografía.....	105
5. 7	Análisis de las variables predictivas del número de recién nacidos vivos.....	107
5. 8	Regresión logística.....	110

## DISCUSIÓN.....112

1.	CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA.....	115
2.	RESULTADOS DEL ESTUDIO DE ESTERILIDAD.....	116
3.	DESCRIPCIÓN DE LOS CICLOS DE IAC.....	117
4.	RELACIÓN ENTRE VARIABLES PREDICTIVAS Y VARIABLES RESULTADO.....	118
4. 1	Embarazo.....	118
4. 2	Embarazo a término.....	125
4. 3	Embarazo múltiple.....	126

4.4	Aborto espontáneo.....	127
4.5	Embarazo ectópico.....	128
<b>CONCLUSIONES.....</b>		<b>129</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>		<b>131</b>



# INTRODUCCIÓN

 Miguel  
Hernández

## 1. HISTORIA DE LA ESTERILIDAD Y MEDICINA DE LA REPRODUCCIÓN.

A lo largo de la historia, la esterilidad ha sido uno de los problemas médicos y sociales más importante. Se ha intentado realizar un correcto diagnóstico de la misma para realizar el mejor tratamiento.

Existe poca bibliografía referente a la historia de la esterilidad. Únicamente hay publicada una revisión respecto a este tema que recopila datos que se remontan hasta 1900 AC (1) y que pasamos a resumir a continuación.

Ya desde la **época egipcia** tenemos datos relacionados con este tema. La esterilidad era considerada como una enfermedad que debía ser diagnosticada y tratada, aunque no proporcionaron ningún tratamiento satisfactorio. Para los egipcios, la esterilidad no era sólo un problema de origen femenino, ya que en varios relatos hacen referencia a la esterilidad masculina. Destaca en este periodo el **papiro de Kahoun**, que es considerado como el primer tratado de ginecología (1900 AC) (Figura 1).

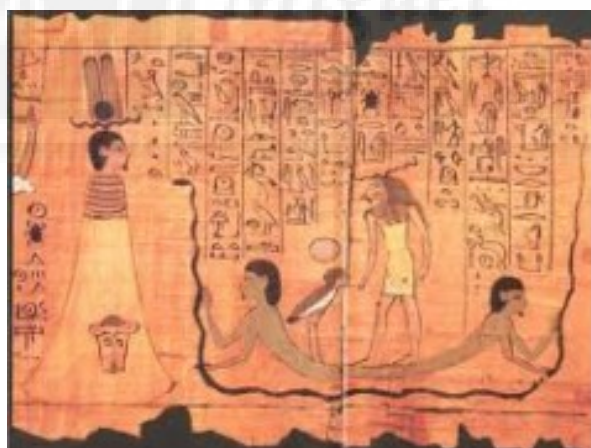


Figura 1: Papiro de Kahoun (obtenida en: <http://timerime.com/es/evento/1832495/Egipcios/>).

Con la llegada del **judeísmo**, se sufre un retroceso ya que entienden la esterilidad como un castigo divino, en vez de como una enfermedad.

Posteriormente, en la **época griega**, cabe destacar la figura de **Hipócrates**, que quiso dejar atrás la medicina teologista y constituir una medicina basada en el examen y la

aplicación de cuestionarios clínicos para llegar a un diagnóstico y tratamiento adecuado. Atribuyó la esterilidad a distintas causas: mala posición del cérvix, debilitación de la cavidad interna por un problema congénito o adquirido debido a una cicatrización tras úlceras, obstrucción del orificio uterino debido a una amenorrea, menstruación abundante o prolapso uterino.

Los tratamientos eran numerosos, por ejemplo, cuando el cérvix estaba demasiado cerrado éste se abría mediante una mezcla compuesta por nitro rojo, comino, resina y miel.

En la **escuela árabe** destacan los tratados médicos llamados "**Canones**" escritos por **Avicena**, que fue el médico más prestigioso de la época. Para éste, la esterilidad podía tener un origen masculino o femenino, relacionado con una anomalía de los "espermatozoides" o del tracto genital o con problemas psicológicos (melancolía).

Hubo un estancamiento del conocimiento en la **edad media**, ya que la medicina practicada en esta época, en general, se basaba en la griega. Los tratamientos de la esterilidad estaban más cercanos a los ritos o a las costumbres.

Gracias al **período renacentista**, la medicina sufrió un gran progreso científico. Destaca en esta época uno de los discípulos de Vesalio, llamado **Bartolomeo Eustachio**, el cual recomendaba a los hombres que, tras el acto sexual, introdujeran un dedo en la vagina para favorecer la concepción. **Este fue el ancestro de la idea de inseminación artificial (IA).**

Posteriormente, **Ambroise Paré**, (1517-1590) un famoso cirujano real que defendía la dilatación del cérvix para el tratamiento de la esterilidad, fue el primero en seccionar un septo vaginal en una mujer infértil.

En el **siglo XVIII**, el anatomista alemán **Martin Naboth** (1675-1721) publicó un tratado de esterilidad, "**De Sterilitate Mulierum**", en el cual mantiene que la esclerosis ovárica y los bloqueos tubáricos podrían ser causa de esterilidad.

A pesar de los avances obtenidos, la esterilidad, salvo alguna excepción, se seguía atribuyendo a la mujer.

En este siglo, ya se encuentran datos relacionados con la inseminación. La primera realizada con éxito en mamíferos fue llevada a cabo por el médico y sacerdote italiano Lázaro Spallanzani (1729-1799) en 1784 en perros, la hembra tuvo tres cachorros.

**La primera IA conyugal (IAC) humana fue realizada por el cirujano escocés John Hunter en 1785** en un caso de hipospadias, cuyo resultado fue el nacimiento de un niño sano el mismo año (Figura 2).

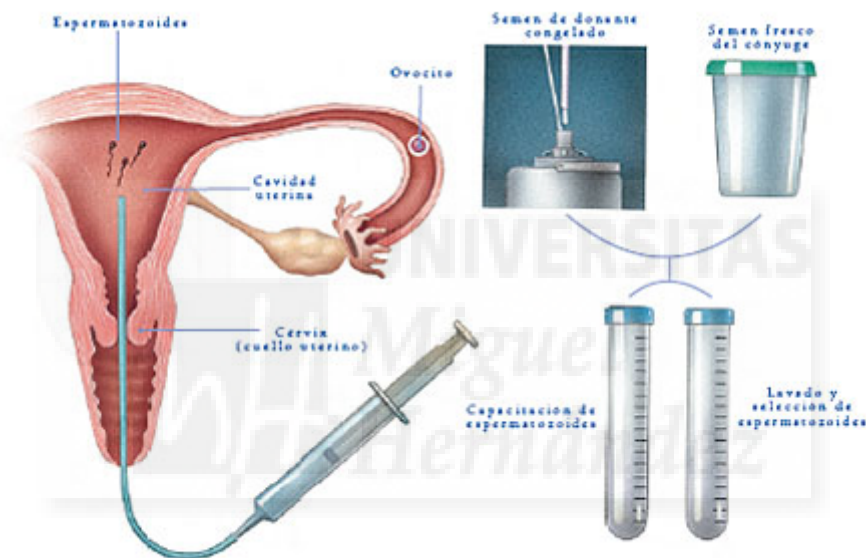


Figura 2: Técnica de la IAC (obtenida en: <http://www.tocogyn.com/reproduccion-asistida-tecnicas-pareja.asp>).

Pero el gran progreso en medicina de la reproducción tuvo lugar en los siglos XIX y XX.

En el **siglo XIX** destaca **Marion Sims**, uno de los padres de la ginecología americana, que publicó en 1866 el tratado: *“Clinical Notes on Uterine Surgery with Special Reference to the Management of the Sterile Condition”*. En este trabajo explica que la esterilidad y la dismenorrea comparten un origen común, la estenosis cervical, por lo que recomienda la dilatación cervical como tratamiento de la esterilidad. También hace referencia a otras alteraciones que podían ser causa de esterilidad como la



malposición uterina, que la trataba colocando pesarios. A pesar de que pensaba que el periodo de tiempo más adecuado para la fertilidad era durante los 10 días tras la menstruación, también llevó a cabo inseminaciones artificiales con éxito.

**En el año 1884** en Filadelfia (USA) **se realizó la primera inseminación artificial de donante (IAD)**, llevada a cabo por William Pancoast en el Jefferson Medical College usando el semen del alumno más guapo de la clase.

Durante la primera y segunda década del **siglo XX** empezó a desarrollarse la endocrinología reproductiva y ya se comenzaron a utilizar gonadotropinas para realizar estimulaciones e ováricas.

En los años 30 se empezaron a realizar los primeros recuentos espermáticos y Rubin usó por primera vez un test de insuflación tubárica para diagnosticar obstrucciones tubáricas.

En **1944** el equipo de John Rock en Harvard realizó uno de los avances más importantes en medicina reproductiva, la fecundación in vitro (FIV) de ovocitos humanos, y aunque los embriones resultantes nunca fueron transferidos, fue el primer experimento de FIV en Estados Unidos.

En **1951** se descubre la capacitación espermática y en 1958 se administran por primera vez extractos de gonadotrofinas pituitarias humanas conteniendo hormona folículo-estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH), consiguiendo inducciones ováricas satisfactorias. Además, también se introduce el citrato de clomifeno como medicación oral para la estimulación ovárica controlada.

**La primera FIV se produjo en 1976 realizada por Patrick Steptoe y Robert Edwards** y el 25 de Julio de 1978 consiguen un hito histórico: nace **Louise Brown, la primera niña en el mundo tras FIV e implantación embrionaria**. Robert Edwards fue galardonado con el Premio Nobel 2010 de Fisiología o Medicina por el desarrollo de la FIV (Figura 3).

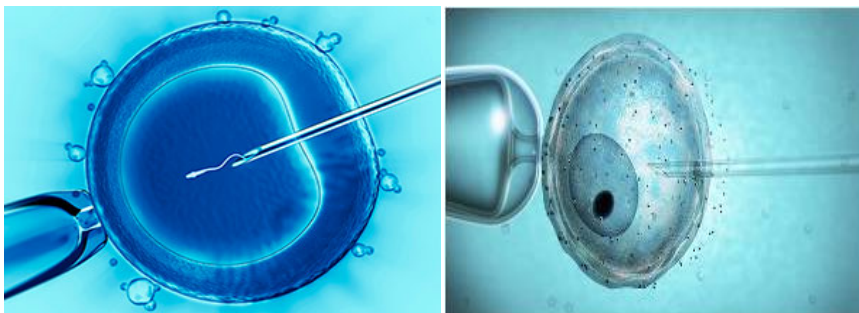


Figura 3: Técnica de la FIV (obtenida en: [http://www.lainseminacionartificial.com/inseminacionartificial\\_intrauterina.html](http://www.lainseminacionartificial.com/inseminacionartificial_intrauterina.html)).

En **1983** se consiguen los primeros embarazos procedentes de **ovocitos donados**. En estos casos el semen del varón se introdujo en el cérvix de la donante de ovocitos, una vez producida la fecundación in vivo, los cigotos fueron retirados (mediante lavado uterino) y transferidos a la mujer receptora. Seguidamente se consiguió el primer embarazo de ovocitos donados mediante FIV y transferencia embrionaria (TE).

A partir de **1990**, con la aparición de la biología molecular, se introdujo el **diagnóstico genético preimplantacional** (DGP). En este año se publica el primer embarazo en humanos tras biopsia embrionaria preimplantatoria para determinar el sexo de embriones con riesgo de padecer enfermedades ligadas al sexo.

En **1992** tiene lugar una importante revolución en la medicina reproductiva con la realización de la **microinyección intracitoplasmática de espermatozoides** (ICSI). Esta técnica consiste en la inyección intraovocitaria directa de un único espermatozoide viable y hace posible el embarazo en parejas con factor masculino severo, siendo la técnica de elección en la actualidad para su tratamiento (Figuras 4 y 5).



Figuras 4 y 5: ICSI (obtenidas en: <http://www.fertilitycentercancun.com.mx/icsi.html> y <http://www.reproduccionasistida.org/instituto-bernabeu-ali> respectivamente).

## 2. DEFINICIONES EN ESTERILIDAD.

La definición de esterilidad y los conceptos que la complementan se encuentran en una constante confusión y controversia por parte de los profesionales dedicados a la reproducción humana.

**Esterilidad**, según la *Real Academia de la Lengua Española*, es la enfermedad caracterizada por la falta de aptitud de fecundar en el macho y de concebir en la hembra. A su vez, considera esterilidad como sinónimo de infertilidad e infecundidad (2).

La *Real Academia de las Ciencias Exactas, Físicas y Naturales*, define la esterilidad como la incapacidad para producir gametos funcionales o cigotos viables, mientras que fertilidad la define como antónimo de la anterior (3).

Mientras, la *American Society for Reproductive Medicine (ASMR)*, la *Sociedad Española de Fertilidad (SEF)*, la *Sociedad Europea de Embriología y Reproducción Humana (ESHRE)* y la *Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO)* consideran estéril a aquella pareja que no consigue un embarazo después de un año de coitos normales sin protección anticonceptiva; otras sociedades científicas como la *Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)*, o la *Organización Mundial de la Salud (OMS)*, tras estudios epidemiológicos, consideran que tienen que haber transcurrido al menos 24 meses de relaciones sexuales regulares con finalidad procreadora (4, 5).

Por otro lado, los angloparlantes utilizan el término infertilidad para referirse a las parejas que no consiguen una gestación, siendo un estado reversible, y restringen el término esterilidad a la imposibilidad de concebir de manera irreversible (6).

En el medio hispanohablante, definimos **esterilidad como la incapacidad de una pareja para la concepción natural en el plazo de un año y entendemos por infertilidad la incapacidad de conseguir un recién nacido vivo**, siendo éste el caso de las parejas que consiguen embarazo pero posteriormente abortan (7).

*La Sociedad Europea de Reproducción Humana y embriología (ESHRE)*, con el fin de unificar criterios, realizó las siguientes recomendaciones (8, 9):

- **Fertilidad:** capacidad para conseguir un embarazo tras un año de exposición regular al coito.
- **Esterilidad:** incapacidad de la pareja para conseguir un embarazo tras un año de exposición regular al coito. Se considera esterilidad primaria cuando nunca se ha conseguido embarazo sin tratamiento y esterilidad secundaria si tras una gestación conseguida sin tratamiento, transcurren más de 12 meses sin conseguir un nuevo embarazo.
- **Subfertilidad:** capacidad para conseguir embarazo sin ayuda médica pero en un periodo superior a un año.
- **Fecundabilidad:** probabilidad de conseguir un embarazo durante un ciclo menstrual.
- **Fecundidad:** capacidad para conseguir un feto vivo y viable en un ciclo menstrual con exposición al coito.

Por todo esto, se deben intentar unificar criterios sobre el término esterilidad, para lo que se realizó un debate sobre la confusa terminología que existe en medicina reproductiva, donde se hizo una llamada a todos los profesionales de este campo, introduciendo una distinción entre esterilidad (como algo irreversible) e infertilidad o disminución de la capacidad de reproducción (como algo reversible) (6).

Posteriormente se han publicado artículos respondiendo a esta propuesta. Homburg (2005) propone que se mantenga el uso del término “infertilidad” y que los términos “subfertilidad” y “esterilidad” sean abandonados, lo que ayudaría a disminuir la confusión en la terminología de reproducción (10).

### 3. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ESTERILIDAD.

En el ser humano es difícil determinar la capacidad reproductiva natural, ya que existen diversos factores medioambientales que influyen en la obtención de datos concluyentes, como pueden ser, el cambio de papel de la mujer en la sociedad, el retraso en el tiempo del matrimonio y del primer embarazo, el aumento del uso de anticonceptivos y de técnicas de aborto voluntario o la situación económica (11).

En relación con la **fertilidad**, es complicado dar porcentajes exactos. Por un lado, es muy difícil obtener resultados mediante encuestas porque la tasa de respuestas es muy baja. Por otro, si tratamos de recogerlos a partir de las historias clínicas, se encuentra que no todas las parejas acuden al médico. Se estima que el 56,1% de las parejas estériles buscan ayuda, recibiendo asistencia médica sólo el 22,4%, ya sea porque no creen que se les va a solucionar el problema, por miedo al tratamiento médico y a las técnicas diagnósticas, porque no puedan afrontar el coste económico o simplemente porque deciden no tener hijos (12).

Todo esto ha obligado a utilizar modelos demográficos para establecer el rendimiento reproductivo en la especie humana. Antes de nada, se debe calcular la tasa total de fertilidad de cada mujer, es decir, un cálculo especulativo del número de hijos que puede tener una pareja en un medio óptimo. Éste sería aproximadamente de 20 a 25 hijos, considerando la vida reproductiva de la mujer, la frecuencia de la ovulación y la duración del embarazo y la lactancia. Pero en los modelos demográficos estudiados se ha demostrado que la tasa total de fertilidad es de aproximadamente 15 hijos, muy alejado del cálculo especulativo inicial (13, 14).

En cuanto a la eficacia reproductiva, se ha calculado que el número de coitos necesarios para obtener un embarazo, es de 108 en mujeres de 20 a 29 años, dando importancia a la edad de la mujer, así como al número y a la frecuencia del coito. Así, para conseguir una óptima eficacia reproductiva se recomienda mantener relaciones sexuales cada 2 o 3 días, no siendo recomendable programarlas en la ovulación, debido al estrés que esto genera (9).

Por todo lo dicho, se concluye que las posibilidades de conseguir un embarazo en cada ciclo ovulatorio son de un 20-30%, en parejas con relaciones sexuales regulares sin la utilización de métodos anticonceptivos y sin problemas de fertilidad (15). Si se relaciona esto con el tiempo de exposición, se obtienen los siguientes resultados: se produce el 57% de embarazos en los 3 primeros meses, a los 6 meses la cifra sube a 72%, a los 12 meses sigue subiendo a un 85% y a los 24 meses la cifra aumenta a un 93% (16).

Los términos **esterilidad y fertilidad** no significan lo mismo en medicina reproductiva y en demografía. **En demografía**, la población fértil es aquella que ha tenido hijos, mientras que el término fertilidad **en medicina reproductiva** equivale al término fecundidad en demografía (capacidad de tener hijos). Así, la mayoría de trabajos de base demográfica (que suelen ser los más apropiados para calcular la prevalencia de la mayoría de las enfermedades) cuando hablan de frecuencia de esterilidad se refieren al porcentaje de mujeres en edad fértil sin hijos, independientemente de si desean tener hijos o no (17). Cuando se hacen estudios de fertilidad en demografía no se considera si la esterilidad es la consecuencia de la voluntad de no tener hijos (esterilidad voluntaria) o si, por el contrario, es la consecuencia de una patología (esterilidad involuntaria) (6, 18).

Por estos motivos, se encuentran limitaciones a la hora de determinar la verdadera **prevalencia de la esterilidad**. Para establecerla, nos encontramos el problema de definir la población objeto de estudio. Se sabe que la fertilidad se encuentra relacionada con la edad. Actualmente, se busca embarazo a edades más avanzadas donde la fertilidad se encuentra reducida con respecto a las mujeres de edades jóvenes.

Si consideramos el número de parejas estériles como sólo las que demandan asistencia médica para buscar embarazo, estaremos subestimando la prevalencia, al no tener en cuenta a las también son estériles pero que no consultan por este motivo. Si se supone que el número de parejas estériles corresponde a todas aquellas parejas censadas que carecen de hijos, tampoco conseguiremos una estimación real ya que, por un lado, se sobreestiman las parejas estériles, al incluir las esterilidades voluntarias (transitorias o

definitivas), pero por otro, se subestiman porque no se tienen en cuenta las esterilidades secundarias, las pacientes que han conseguido embarazo gracias a tratamientos de esterilidad, los hijos adoptados ni los embarazos fuera del matrimonio (17).

Por todo ello se entiende que diversos estudios epidemiológicos reporten diferentes tasas de esterilidad en los países desarrollados, que oscilan entre el **8%** y el **32%** de las parejas en edad reproductiva (19). En España, datos recientes indican que aproximadamente el 15% de las parejas en edad fértil tienen problemas para concebir (19), lo que reflejaría la existencia de unas 700.000 parejas estériles, con una incidencia de 44000 casos por año y con una tendencia a continuar en aumento. Dichos porcentajes son solamente orientativos y difícilmente comparables entre distintas poblaciones y entre diferentes períodos de tiempo (9).

Se ha hablado de la existencia de una epidemia de esterilidad, es decir, que cada vez hay un mayor número de parejas estériles. Se estima que en Estados Unidos en el año 2025 habrá unos 6,5 millones de mujeres que padezcan esterilidad. Probablemente en los demás países occidentales ocurra lo mismo. Más que ante un aumento de la patología causante de esterilidad, nos encontramos en una situación clínica diferente al de las décadas anteriores en la cual consultan un mayor número de parejas por esterilidad. Además, uno de los factores que guarda más relación con el incremento de estas consultas es el retraso en la edad del matrimonio y en la edad en que la mujer comienza a buscar descendencia, debido al nuevo rol de la mujer en la sociedad, reduciendo la tasa de fecundidad y aumentando la frecuencia de esterilidad (17).

Según los últimos datos del **Instituto Nacional de Estadística**, en España la edad media para contraer matrimonio en 2014 fue de 36.9 años en el varón y 34 años en la mujer; comparado con los datos de 2008 (34,51 años en el varón y 31,46 en la mujer) se ha producido un marcado incremento en esta edad media. Así mismo se ha visto un aumento en la edad media de maternidad entre las españolas de 31,5 en 2008 a 32,3 años en 2014 (20).

Otro factor asociado al incremento de las consultas por problemas de esterilidad es el aumento de la oferta, es decir, disponer de recursos terapéuticos más eficaces y mejor considerados socialmente, así como mayor número de centros de reproducción asistida.

En resumen, la esterilidad en nuestra sociedad es un problema frecuente y creciente, pero sus aspectos epidemiológicos no son bien conocidos. Probablemente el factor más relacionado con el aumento de las parejas estériles sea el retraso en la edad en que se comienza a buscar el primer hijo (17).

#### **4. EDAD Y FERTILIDAD.**

Se sabe que conforme aumenta la edad de la mujer disminuye su fertilidad. La mujer ha pospuesto sus deseos reproductivos a edades más avanzadas por su incorporación al mundo laboral/profesional y por las nuevas formas de vida.

Se ha evidenciado como la tasa de embarazo disminuye progresivamente conforme aumenta la edad. De este modo, en las mujeres casadas, sin problemas de esterilidad, tras 12 meses de relaciones sexuales no protegidas, la tasa de embarazo era del 86% de los 20 a los 24 años, del 78% de los 25 a los 29, del 63% de los 30 a los 34 y del 52% de los 35 a los 40 años (21).

También se ha determinado que el porcentaje de mujeres que no utilizan anticoncepción y que tienen problemas de esterilidad aumenta progresivamente con la edad de la mujer en el momento de iniciar las relaciones sexuales desprotegidas, pero este aumento es moderado hasta los 35-40 años, y es a partir de estas edades cuando el aumento de la esterilidad es más marcado (22). Esto apoya el hecho de que el problema de la esterilidad femenina se hace mucho más evidente a partir de los 35 años de edad y por ello, aunque no existe una definición estricta de edad reproductiva avanzada en la mujer, los 35 años se aceptan, en general, como el inicio de esta etapa del ciclo reproductivo femenino (23).

Se debe reseñar también que, a medida que aumenta la edad de la mujer, es necesario con más frecuencia someter a la paciente a TRA debido a esta disminución de la



fertilidad (24). Pero las TRA no pueden compensar la disminución natural de la fertilidad que se produce con el aumento de la edad de la mujer, sobre todo tras los 35 años, donde se observa una disminución de los resultados tanto de la IAC como de la FIV. En condiciones naturales, el 75% de las mujeres que comienzan a buscar embarazo a los 30 años de edad conseguirán un hijo vivo dentro del primer año de iniciar las relaciones sexuales desprotegidas, mientras que sólo lo conseguirán el 66% de las que comienzan a los 35 años y el 44% de las que lo hacen a los 40 años. Se estima que las TRA pueden compensar tan sólo alrededor del 50% de los nacimientos que se pierden al posponer el primer intento de embarazo desde los 30 a los 35 años de edad, y menos del 30% de nacimientos cuando se pospone desde los 35 a los 40 años (25).

Por otro lado, la edad tiene un efecto negativo sobre el devenir reproductivo tanto en las mujeres fértiles como en las estériles. Estudios poblacionales, demuestran que la tasa de abortos espontáneos y de embarazos ectópicos, el número de anomalías cromosómicas en el recién nacido y la mayoría de complicaciones obstétricas (preeclampsia, diabetes gestacional, prematuridad, parto prolongado, muerte fetal intraútero, etc) aumentan de forma significativa con el aumento de la edad materna, sobre todo a partir de los 35 años (26).

En cuanto a la edad del varón, su influencia en la esterilidad es un poco más controvertida, aunque estudios recientes, con un importante número de casos, demuestran que tanto en parejas sometidas a IAC como a FIV, las tasas de aborto aumentan significativamente y las de hijos vivos se reducen cuando la edad del varón supera los 45 años (27).

## **5. ESTUDIO BÁSICO DE LA PAREJA ESTÉRIL.**

En general, el estudio de esterilidad se inicia cuando una pareja no consigue gestación tras un año de relaciones sexuales frecuentes y no protegidas. Este período está establecido de acuerdo a las posibilidades que tiene una pareja fértil de concebir durante el primer año de búsqueda. Sin embargo, la existencia de algunas circunstancias pueden llevar a reconsiderar el inicio del estudio antes de que transcurra ese año, como pueden ser: mujeres mayores de 35 años (por la disminución

de la tasa de gestación y de la calidad ovocitaria a partir de estas edades, así como el incremento de anomalías cromosómicas), con ciclos menstruales irregulares o amenorreas, antecedentes de cirugía pélvica o sospecha de patología ginecológica, antecedentes de dos o más abortos, parejas con enfermedades genéticas o varones con riesgo de subfertilidad (7, 28).

La esterilidad puede ser de causa femenina, masculina o mixta cuando afecta a los dos miembros de la pareja, por lo que se deben evaluar ambos miembros de la pareja. En la primera visita se realizará:

- **Anamnesis:** que incluye los antecedentes personales y familiares de ambos miembros de la pareja, historia menstrual (menarquía, fórmula menstrual, la existencia de dismenorrea), historia contraceptiva y de fertilidad de la pareja, antecedentes de cirugías previas sobre el aparato genital o sobre el abdomen, frecuencia de las relaciones sexuales sin protección, consumo habitual de fármacos o tóxicos, así como la posible exposición a factores ambientales o laborales.
- **Historia de esterilidad:** para analizar todas las pruebas diagnósticas y los tratamientos previos que se haya podido realizar la pareja.
- **Exploración general:** Se debe calcular el índice de masa corporal (IMC) y valorar la distribución y densidad del vello corporal.
- **Exploración ginecológica completa:** incluyendo la realización de una citología cervico-vaginal, si no tiene previamente.
- **Ecografía transvaginal:** informará de la existencia de patología uterina orgánica (pólipos, miomas, malformaciones, etc) así como de la presencia de alteraciones ováricas (quistes funcionales, endometriomas, ovarios de aspecto multiquístico, etc). También permitirá valorar la función ovárica con el recuento de folículos antrales y la presencia de hidrosálpinx.
- **Análítica general:** se debe solicitar hemograma completo, bioquímica, estudio de coagulación y serologías de rubeola, toxoplasma, Lues, Virus de la

inmunodeficiencia humana (VIH) y Hepatitis B y C. En el varón se solicitará serologías de VIH, Lues, Hepatitis B y C.

En el *ESHRE Capri Workshop* del año 2000 se determinó evitar las pruebas innecesarias que demoran el diagnóstico y encarecen el proceso. A partir de esto, se consideran tres pilares básicos en los que se debe apoyar el estudio básico de la pareja (7, 28, 29, 30).

### **5.1 Confirmación de la ovulación y valoración de la reserva ovárica.**

Una mujer que presenta ciclo regulares de entre 26 y 35 días, asumimos que ovula normalmente, pero la única confirmación de que la ovulación se ha producido es que se quede embarazada en dicho ciclo. Así, aunque existen otros métodos para evaluar la existencia de ovulación, carecen de utilidad práctica en el momento actual ya que sólo determinan si se ha producido ovulación en el ciclo estudiado, además de ser imprecisos.

- **Determinación de progesterona plasmática:** una forma simple de objetivar un ciclo ovulatorio es cuando la determinación de progesterona sea superior a 10 ng/ml en un día 20 a 24 de ciclo (de un ciclo de 28 días), pero sólo es capaz de determinar la ovulación en dicho ciclo sin poder pronosticar lo que sucederá en ciclos sucesivos. Esta extracción sanguínea puede ser aprovechada para determinar así mismo los niveles de prolactina (PRL, óptimos < 25 ng/ml) y tirotrópina (TSH, óptimos < 2.5 mUI/ml), ya que pueden tener importancia en pacientes anovuladoras para orientar sobre un posible origen hipofisario (microprolactinomas) o tiroideo.
- **La medición de la temperatura (Tª) basal corporal** es un método barato y sencillo de determinar la ovulación, fundamentado en un pequeño incremento de la Tª (0,3º-0,5º C) por el efecto de la progesterona sobre el centro hipotalámico termorregulador. Se debe registrar al menos en 3 ciclos consecutivos, pero presenta gran variabilidad por motivos ajenos a la ovulación que hacen que sea un método poco fiable.

- **La biopsia endometrial** permite valorar la actividad ovárica a través de la valoración del ciclo endometrial, pero es molesta e incluso dolorosa por lo que tampoco se aconseja.
- **Pico de hormona luteinizante (LH) urinario:** detecta niveles de LH mayores a 10mUI/ml (24-36 horas antes de la ovulación). Para ello se introducen los kits en una muestra de orina desde el día 13º de ciclo y cada 24 horas hasta la positivización. El valor de estos test aún no está claro en la literatura, por lo que se necesitan más estudios prospectivos para establecer su nivel de evidencia.

Si una paciente presenta ciclos de más de 35 días puede ser sinónimo de ausencia de ovulación u ovulación tardía, disminuyendo su capacidad reproductiva, mientras que si los ciclos son de menos de 26 días, puede ser reflejo de que la reserva ovárica está comprometida. En estos casos habrá que estudiar más detenidamente el patrón ovulatorio de la mujer.

- **La determinación hormonal de hormona folículo estimulante (FSH), LH y 17-beta-estradiol (E2) entre el 2º y 4º día de ciclo** puede ayudarnos a evaluar la reserva ovárica de la paciente. Así, unos niveles de FSH por encima de 10-12 UI/ml y de estradiol mayores de 50-70 pg/ml en este momento del ciclo nos orientarán a una baja reserva ovárica.
- **El recuento de folículos antrales** mediante ecografía transvaginal en la fase folicular precoz es otro marcador de reserva ovárica. Se considera una baja reserva ovárica cuando el recuento es inferior a 6.
- **La hormona antimülleriana (HAM)** es una herramienta útil a la hora de valorar la reserva ovárica y orientar el tratamiento de una forma acorde a la situación basal del ovario. Es una glucoproteína producida por las células de la granulosa de los folículos antrales y preantrales. Sus niveles disminuyen a lo largo de la vida reproductiva y son muy bajos en pacientes con envejecimiento ovárico prematuro. Queda pendiente homogeneizar los sistemas de medición y establecer puntos de corte estandarizados.

## 5. 2 Confirmación de la permeabilidad tubárica.

Existen diversas pruebas para valorar el estado de las trompas, pero hasta este momento la **histerosalpingografía (HSG)** sigue siendo el método de elección para la evaluación de la permeabilidad tubárica (Figura 6). Permite también la valoración de la amplitud del canal cervical y de la anatomía uterina. Es el método que ofrece mejor relación coste-eficacia, con una sensibilidad del 93% y una especificidad del 90%. Se realiza de 2 a 5 días después de la menstruación y consiste en introducir un contraste radiopaco a través del cérvix y valorar si pasa o no a través de las trompas. Es una técnica sencilla de realizar y barata, aunque puede resultar molesta y, en ocasiones, dolorosa. Tiene un bajo porcentaje de complicaciones, como la infección, que ocurre en el 1% de los casos, pudiéndose prevenir con la administración de 1gr de azitromicina en monodosis 12 horas antes de la realización. Su solicitud puede ser diferida hasta tener el resultado del seminograma, en los casos en los que se sospeche patología masculina grave.



Figura 6: Imagen radiológica de una HSG, donde se aprecia la permeabilidad tubárica bilateral (obtenida en: <http://www.proyecto-bebe.es/histerosalpingografia.htm>).

La **histerosonosalpingografía (HSSG)** es una técnica similar que consiste en instilar un medio sonoluciente (bolos de 1-2 ml de solución salina o micropartículas de Galactosa) a través del cérvix para valorar la cavidad uterina y la permeabilidad tubárica, mediante la realización de una ecografía transvaginal. Evita la radiación y el riesgo de

reacción alérgica al contraste, pero requiere un ecografista experimentado para su correcta valoración, por lo que se utiliza menos que la anterior (Figuras 7 y 8).



Figura 7: Histerosonografía (obtenida en: <http://fundecorf.org/histerosonografia.html>).



Figura 8: Mioma submucoso en HSSG (obtenida en: [http://www.infertilidadonline.com.ar/fibromas\\_uter\\_guia.htm](http://www.infertilidadonline.com.ar/fibromas_uter_guia.htm)).

La **laparoscopia** es la técnica diagnóstica más sensible y específica (Gold standard) para el estudio de la permeabilidad tubárica mediante cromopertubación con azul de metileno (Prueba de Hinselman). Pero es una prueba muy cara, requiere anestesia general y presenta un riesgo de complicaciones mayores por lo que no se considera como prueba de primera elección. Suele emplearse como alternativa complementaria cuando existe una sospecha clínica o ecográfica de patología o como último eslabón de estudio ante una esterilidad de origen desconocido (EOD) junto con la exclusión de una anomalía cromosómica o un trastorno inmune de la mujer, especialmente si ya han fallado TRA previas.

La **determinación plasmática de anticuerpos anti-Chlamydia trachomatis**, permite de manera indirecta valorar una posible lesión tubárica secundaria a la infección cuando el resultado mediante ELISA es mayor a 1:256. Cuando la prueba resulta positiva se asocia de forma estadísticamente significativa al daño tubárico, por lo que se podría evitar realizar la histerosalpingografía. Pero si resulta negativo, sí que se recomienda realizarla.

### 5.3 Confirmación de la presencia de una proporción suficiente de espermatozoides morfológica y funcionalmente normales.

La realización de un **seminograma básico** es el tercer pilar imprescindible para el estudio de la pareja estéril.

Las características que se valoran en un seminograma son: pH, aspecto, licuefacción, viscosidad, volumen, concentración espermática, movilidad, vitalidad, morfología, y presencia de otros componentes celulares, así como de anticuerpos antiespermatozoides.

La Organización Mundial de la Salud ha revisado los parámetros de normalidad seminal recientemente, basándose en valores seminales de varones que han logrado gestación a lo largo de los 12 primeros meses de búsqueda (31) (Tabla 1).

**Tabla 1: Límites de referencia y nomenclatura según la anomalía presente en el eyaculado, según OMS 2010.**

Parámetro	Límite de referencia	Anomalía	Nomenclatura
<i>pH</i>	> 7,2		
<i>Aspecto</i>	Normal (nacarado)	Translúcido, semitransparente Amarillo Rojizo, rosado	Hemospermia
<i>Licuefacción</i>	Completa	Incompleta	
<i>Viscosidad</i>	Normal	Alta	
<i>Volumen</i>	≥ 1,5 ml	< 1,5 ml ≥ 6 ml Ausencia de eyaculado	Hipospermia Hiperespermia Aspermia
<i>Concentración</i>	≥ 15 mill/ml	< 15 mill/ml  Ausencia de espermatozoides	Oligospermia Criptospermia Azoospermia
<i>Movilidad</i>	≥ 32% progresivos	< 32%	Astenospermia
<i>Vitalidad</i>	≥ 58% vivos	< 58%	Necrospermia
<i>Morfología</i>	≥ 4% normales	< 4%	Teratospermia
<i>Leucocitos</i>	< 1 mill/ml	≥ 1 mill/ml	Leucospermia
<i>Anticuerpos antiespermatozoides.</i>	< 50% espermatozoides móviles unidos a partículas	≥ 50%	Positivo

Los valores de referencia del seminograma corresponden a población fértil, pero la anomalía no es sinónimo de esterilidad pues varones con valores por debajo de los valores de referencia pueden conseguir gestaciones. Por ello, y por la gran variabilidad

biológica y analítica del estudio del semen, ante un resultado patológico, se debe repetir la determinación al cabo de un mes o al menos dos semanas para confirmar el diagnóstico inicial y orientar adecuadamente el tratamiento. Se suele incluir un *test de recuperación de espermatozoides móviles* (REM) o prueba de capacitación espermática, un procedimiento que permite mejorar la calidad inicial espermática y seleccionar un conjunto de espermatozoides móviles, libres de prostaglandinas, agentes infecciosos, leucocitos, proteínas antigénicas y células inmaduras. Es una prueba complementaria que se realiza en los análisis básicos de semen. Se solicita cuando el seminograma está alterado, previo a cualquier TRA, para valorar si la pareja es candidata a IAC.

Las dos técnicas más utilizadas para la capacitación espermática son el *swim-up* y los *gradientes de densidad*. La primera se basa en que sólo los espermatozoides con buena movilidad ascienden al sobrenadante. La segunda en que los espermatozoides son capaces de atravesar gradientes de partículas de sílice hacia el fondo del tubo. El *swim-up* da buenos resultados en muestras normozoospermicas. Los gradientes de densidad son más adecuadas para muestras oligozoospermicas, astenozoospermicas, con abundantes células redondas y detritos, y para muestras viscosas.

En caso de disparidad de resultados, se deberá hacer un tercer seminograma, y en caso de oligoastenoteratozoospermia (OAT) moderada o grave, se debe determinar también el *cariotipo*.

En el estudio es importante la valoración del número y movilidad de los espermatozoides, mientras que la morfología tiene un menor valor pronóstico ya que los resultados de las inseminaciones artificiales son independientes de la misma cuando el REM es normal.

El resultado del seminograma orientará hacia la elección del tratamiento, desde la inducción de la ovulación o la IA, hasta la fecundación in vitro o ICSI. Actualmente, para IAC, el número mínimo de REM más o menos estandarizado que se aconseja es de 5 millones/ml. Por debajo de esta cifra, el porcentaje de gestación baja considerablemente, y por eso, con cifras por debajo de 2-3 millones/ml es preferible la



ICSI en un contexto de FIV. Ninguna ICSI por factor masculino severo debería llevarse a cabo sin conocer el cariotipo del varón.

## **6. CAUSAS FEMENINAS DE ESTERILIDAD.**

El estudio de las causas de esterilidad debe realizarse desde un punto de vista plurifactorial. En la mayoría de los casos no hay un único factor etiológico, sino que lo más frecuente es que los factores sean varios, y además, casi siempre se combinan factores masculinos y femeninos.

Las **CAUSAS FEMENINAS** se dividen dependiendo de la localización del problema.

### **6.1 Factor cervical.**

Se estima que la incidencia de esterilidad por factor cervical exclusivamente es menor de un 5%.

El cérvix sirve como vía conductora de los espermatozoides a la cavidad uterina y, gracias al moco cervical, captura los espermatozoides procedentes del semen, excluye los demás elementos seminales y desecha por filtración los espermatozoides anormales. Al servir como vía conductora, si existe una infección cervical por *Chlamydia trachomatis*, ésta puede producir por vía ascendente salpingitis y obstrucción tubárica. A nivel cervical, no está clara la relación de la cervicitis por *Chlamydia* con esterilidad.

El cérvix también tiene una función de comunicación de la vagina con el útero y las trompas, por lo que cualquier obstáculo en este paso podría ser causa de esterilidad: sinequias, estenosis, conizaciones, pólipos, etc (32).

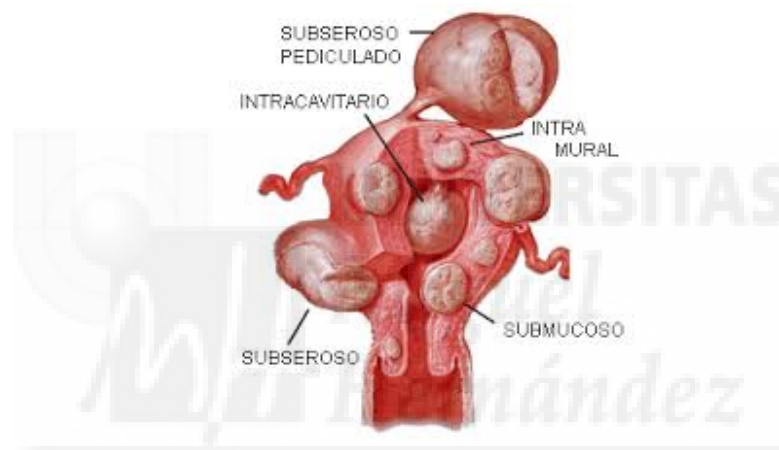
### **6.2 Factor uterino.**

#### ➤ **Miomas.**

Se sabe que un 20-40% de las mujeres en edad reproductiva presentan miomas. Su relación con la esterilidad sigue siendo controvertida. Son cada vez más frecuentes en mujeres que consultan por esterilidad debido al retraso en el deseo genésico.

Se estima que entre un 5-10% de pacientes con esterilidad presentan miomas, pero sólo en un 2-3% de los casos ésta sería la única causa de la esterilidad (33).

La presencia de miomas pocas veces es causa de esterilidad, aunque en algunas estadísticas se señala una frecuencia de hasta del 40% en mujeres portadoras de miomas, y también algunos estudios demuestran una mejoría de la fertilidad tras la miomectomía en mujeres estériles (34). Sin embargo, es difícil explicar el mecanismo de la esterilidad en pacientes con miomas; se cree que pueden afectar a la migración espermática, al transporte del ovocito y a la implantación embrionaria por la alteración de la cavidad uterina o a la anormal distribución del riego sanguíneo dificultando la nutrición del embarazo (35).



**Figura 9: Tipos de miomas (obtenida en: <http://uterosalud.com/histeroscopia/extraccion-de-miomas-miomectomia>).**

Las TRA han revivido el interés de mostrar la relación entre los distintos tipos de miomas con la tasa de implantación y gestación (Figura 9). En los miomas submucosos, se acepta que se acompañan de una disminución significativa de la tasa de embarazo, de implantación, de nacidos vivos y de un incremento en el número de abortos (36, 46). En otro estudio, se comparan los resultados de ciclos de FIV en pacientes con miomas submucosos (Figura 10) frente a no miomas y se confirma el efecto negativo en la tasa de implantación (3% frente al 11,5%), la tasa de embarazo clínico (14% frente al 30,4%) y la tasa de aborto espontáneo (47,6% frente al 21,9%) (37).



**Figura 10:** Imagen ecográfica de un útero con mioma submucoso (obtenida en: <http://www.ecbloguer.com/hablemosdefertilidad/>).

El efecto de los miomas intramurales sobre la fertilidad es menos evidente. Según diversos estudios los miomas intramurales, en general, reducirían de manera significativa las posibilidades de embarazo (36). Pero, otros trabajos realizados al respecto objetivan que los miomas intramurales no afectan los resultados de la FIV, aunque sí incrementarían la tasa de aborto (37).

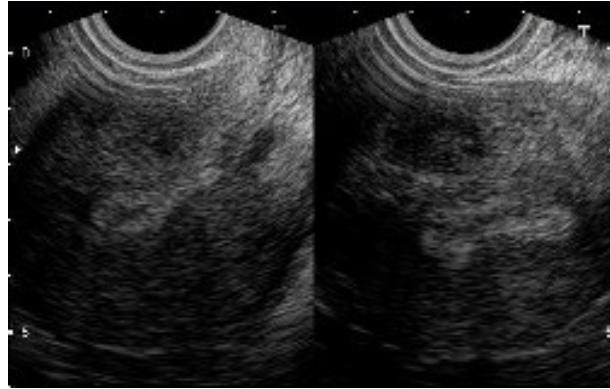
En un estudio reciente, se evaluó el impacto sobre los resultados de FIV de pacientes con miomas intramurales y subserosos que no distorsionaban la cavidad endometrial y encontraron que la tasa de gestación se redujo significativamente sólo cuando los leiomiomas intramurales fueron iguales o mayores que 4 cm (38).

Los miomas subserosos no afectan a la capacidad reproductiva de la mujer, salvo en casos de gran tamaño que puedan producir alguna distorsión anatómica o clínica (37, 38).

En resumen, los miomas son un grupo heterogéneo de tumores que en algunas situaciones especiales dificultan la concepción aunque en la mayoría de los casos constituyen un hallazgo ocasional en los estudios de esterilidad.

➤ **Adenomiosis.**

La adenomiosis es la presencia de glándulas endometriales en el miometrio (Figura 11).



**Figura 11: Imagen ecográfica de un útero con adenomiosis (cedida por Dr. Acién).**

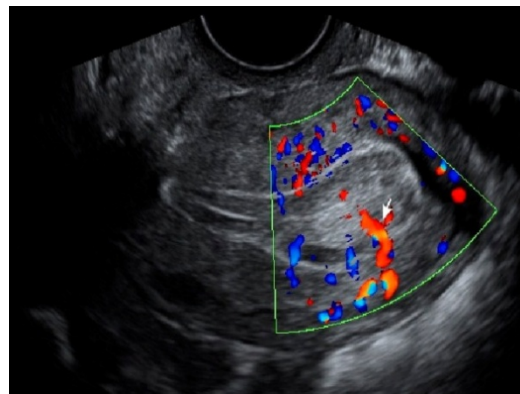
La asociación con la esterilidad no ha sido estudiada en detalle. La presencia de endometriosis como un factor de confusión habitual y la utilización de unos criterios diagnósticos no uniformes no permite establecer hoy en día una relación entre adenomiosis y esterilidad.

➤ **Pólipos endometriales** (Figuras 12, 13 y 14).

Se desconoce la incidencia real de los pólipos en la población general, pero parece que aumenta con la edad. En la población sintomática, la prevalencia se estima en torno al 25% (39).



**Figura 12: Imagen ecográfica de pólipo endometrial (obtenida en: <http://sonografiaactualizada.blogspot.com.es/2012/04/modificaciones-del-endometrio.html>).**



**Figura 13: Pólipo endometrial con eco doppler (obtenida en: [www: institutobernabeu.com](http://www.institutobernabeu.com))**

Desde el punto de vista reproductivo, que un pólipo sea la causa de la esterilidad es controvertido (39). Sin embargo, hay una serie de mecanismos por los que un pólipo podría causar esterilidad: obstrucción de trompas, dificultad al paso del óvulo o cigoto, o interferencia en la nidación y/o crecimiento del huevo gestacional.

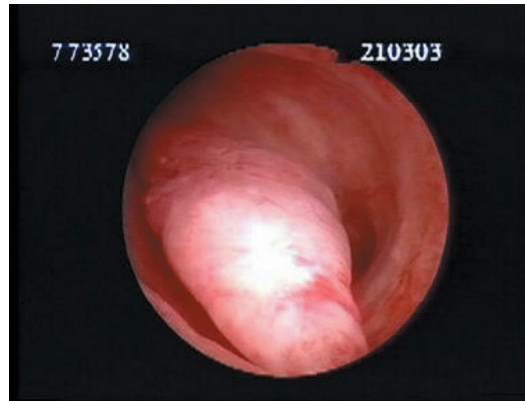


Figura 14: Imagen histeroscópica de pólipo endometrial (obtenida en: <http://www.elsevier.es/es-revista-progresos-obstetricia-ginecologia-151-articulo-adenocarcinoma-seroso-papilar-sobre-polipo-13137535>).

➤ **Sinequias uterinas** (Figuras 15 y 16).

Las sinequias constituyen un entramado de tejido mucoso, conjuntivo o fibroso que obliteran parcial o totalmente la cavidad endometrial. Generalmente son debidas a legrados (postaborto o puerperales), cirugía histeroscópica, endometritis tuberculosa... En mujeres sin factores de riesgo y asintomáticas, la incidencia de sinequias es del 2,75%; pero si se trata de mujeres que han sido sometidas a un procedimiento traumático uterino, la incidencia aumenta (3,7-23,4%) (39).



Figura 15: Imagen histeroscópica de sinequias (obtenida en: <http://www.histeroscopia.es/Asherman.htm>).



Figura 16: Sinequias en imagen de HSG (obtenida en: [http://www.cirh.com.mx/histeroscopia\\_sinequias.html](http://www.cirh.com.mx/histeroscopia_sinequias.html)).

En el 40% de las mujeres con sinequias se detectan antecedentes de esterilidad. El mecanismo de la esterilidad por sinequias no está claro y parece ser multifactorial. Las sinequias totales o ístmicas entorpecerían la migración de los espermatozoides o la implantación embrionaria. Las sinequias parciales podrían producir una obstrucción de los orificios tubáricos o un trastorno en la función del endometrio (39).

➤ **Malformaciones uterinas.**

Las malformaciones del aparato genital son frecuentes, pero no siempre son detectadas. Se han reportado anomalías uterinas en el 0,1-3% de todas las mujeres, en el 4% de las estériles y en el 15% de las infértiles (40). De todas las anomalías uterinas, la más frecuente es el útero septo (35%), siguiéndole en frecuencia el útero bicorne (25%) y el arcuato (20%) (41).

Existen varias clasificaciones para las malformaciones del aparato genital femenino. Acién *et al*; han propuesto una **clasificación embriológica-clínica**, actualizada recientemente, que clasifica las malformaciones de la siguiente manera (42, 43):

- ***Agenesia o hipoplasia de toda una cresta urogenital.*** En este caso habrá ausencia de: riñón, ovario funcionante, trompa, hemiútero y hemivagina de ese mismo lado. En el lado contralateral a la agenesia se encontrará un útero unicorne. Se puede presentar de dos formas distintas: con agenesia bilateral de los conductos de Müller (síndrome de Rokitansky con agenesia renal unilateral) o útero unicorne con agenesia renal contralateral.
- ***Anomalías mesonéfricas con ausencia de apertura del conducto de Wolff al seno urogenital y de la formación de la yema ureteral.*** En estos casos habrá agenesia renal, vagina ciega ipsilateral y, usualmente, anomalía uterina a causa de la ausencia de la función inductora del conducto mesonéfrico dañado.
- ***Anomalías müllerianas aisladas,*** afectando a los conductos de Müller o paramesonéfricos (útero unicorne (Figura 17), bicorne, septo, didelfo), al tubérculo de Müller (atresia vaginal) o a ambos (síndrome de Rokitansky).



Figura 17: Útero unicorne en histerosalpingografía (cedida por Dr. Acién).

- **Disfunción gubernaculum.** Estos casos se caracterizan por masas uterinas accesorias cavitadas (ACUM) con un útero completamente normal.
- **Anomalías del seno urogenital.** Membrana urogenital persistente, himen imperforado, etc.
- **Combinaciones.** Anomalia mesonéfrica en un lado y mülleriana en el contralateral.

La clasificación propuesta por la **American Fertility Society** (ASRM), con el fin de uniformar las comunicaciones de casos, detalla las anomalías müllerianas por grupos (44):

- **Grupo I: agenesias o hipoplasias.** La agenesia e hipoplasia pueden comprometer a la vagina, cérvix, el fundus, las trompas o cualquier combinación de éstas. El síndrome de Rokitansky es la más frecuente de las malformaciones de este grupo.
- **Grupo II: útero unicorne.** Corresponde al desarrollo adecuado de uno de los conductos de Müller, con deficiente o nulo desarrollo del otro lado. Cuando existe un cuerno rudimentario, se subdivide en comunicante o no comunicante.
- **Grupo III: útero didelfo.** Existe un fallo completo de la fusión de los conductos müllerianos. Aproximadamente el 11% de las malformaciones uterinas son didelfos.



- **Grupo IV: útero bicorné.** El útero bicorné (Figura 18) se origina cuando los conductos müllerianos se fusionan de forma incompleta a nivel del fondo uterino, habiendo dos hemiúteros y dos cavidades endometriales separadas en el segmento superior y comunicadas en el inferior.



Figura 18: Útero bicorné comunicante con 2 orificios cervicales en HSG (cedida por Dr. Acién).

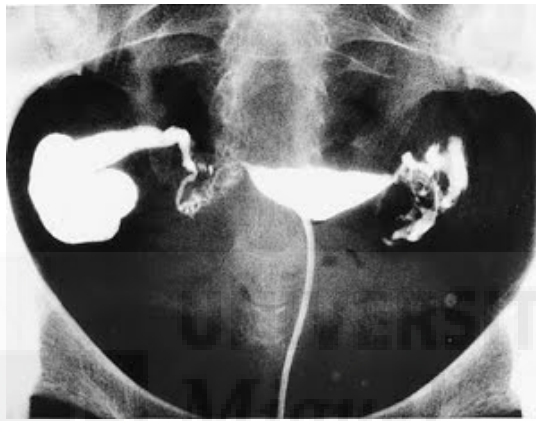
- **Grupo V: útero septo.** Es la malformación más frecuente de las anomalías uterinas estructurales (41). Se produce por falta de reabsorción del tabique intermedio después de que haya ocurrido la fusión completa de los conductos de Müller.
- **Grupo VI: útero arcuato.** Es una forma menor de útero bicorné. Es una condición clínica, que algunos autores la consideran variante de la normalidad.
- **Grupo VII: malformaciones relacionadas con la exposición de dietilestilbestrol (DES).** Presentan una disminución de la cavidad uterina en forma de "T". Esta malformación se ha relacionado con la exposición in útero al DES.

Entre todas las anomalías uterinas, el útero didelfo es la que tiene mejor pronóstico reproductivo junto con el útero unicorné. En diferentes publicaciones, se han comunicado peores resultados reproductivos en el útero arcuato y bicorné (40); sin embargo, otros observan los peores resultados obstétricos en el útero septo (45).



### 6.3 Factor tubárico.

El factor tubárico y peritoneal constituye una de las principales causas de esterilidad femenina (entre un 30% a 40% de los casos) (46). El hidrosálpinx (Figura 19) representa una de las formas clínicas más severas y se define como una obstrucción distal de la trompa con dilatación de su luz y acúmulo de líquido en su interior. La causa más frecuente de obstrucción distal de la trompa es la enfermedad inflamatoria pélvica. Entre las causas no infecciosas puede ser secundaria a endometriosis, traumática por cirugía pélvica, tumoral o congénita.



**Figura 19: Hidrosalpinx dcho en HSG (obtenida en: [https://sites.google.com/site/infertilidadperu/student-of-the-month/hidrosalpinxyfertilizacion invitro](https://sites.google.com/site/infertilidadperu/student-of-the-month/hidrosalpinxyfertilizacioninvitro)).**

La presencia de hidrosálpinx ejerce un claro efecto negativo sobre la fertilidad de la paciente y es bien conocida la relación entre su existencia y los malos resultados en los ciclos de reproducción asistida, con la reducción a la mitad en las tasas de embarazo y la disminución en las tasas de implantación (47). Dada la importante influencia del hidrosálpinx en la implantación embrionaria, está aceptado en la actualidad que el tratamiento debe ser quirúrgico (salpinguectomía laparoscópica) (48) (Figura 20).



Figura 20: Imagen laparoscópica con hidrosálpinx con Hinselmann negativo (obtenida en: <http://www.zambon.es/servicios/atlas/fichas/5133.htm>).

Existen varios mecanismos por los cuales el hidrosálpinx afecta al proceso de implantación: efecto embriotóxico directo, efecto tóxico sobre la receptividad endometrial, efecto mecánico de arrastre o de interposición de líquido entre embrión y superficie endometrial, y aumento del peristaltismo endometrial.

#### 6.4 Factor ovárico.

Debido a su frecuencia, vamos a describir la endometriosis y las alteraciones menstruales de origen ovárico más frecuentes (el síndrome de ovarios poliquísticos y el fallo ovárico prematuro); ya que el resto de causas incluidas en el factor ovárico son infrecuentes.

##### ➤ Síndrome de ovarios poliquísticos (SOP).

EL SOP es la endocrinopatía más común en la mujer en edad reproductiva, con una prevalencia estimada del 4-8% (49).

Se trata de un síndrome que se basa en la alteración de la producción y el metabolismo de los andrógenos ováricos generándose un hiperandrogenismo. Este síndrome repercute en la fertilidad femenina ya que se produce una foliculogénesis anormal, que no permite alcanzar la dominancia folicular produciendo la atresia de los folículos en desarrollo y consecuentemente una ausencia de ovulación, que es la base de la esterilidad de estas pacientes (50).

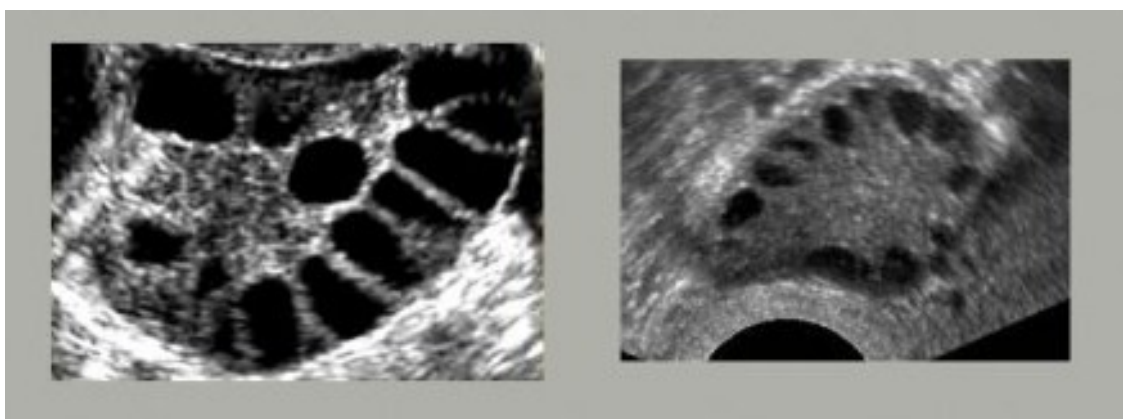
Es un trastorno multifactorial, en el que una serie de factores hormonales, ambientales y genéticos se asocian para producirlo, pero se desconoce cuál de estos factores es el desencadenante principal.

El SOP se relaciona frecuentemente con alteraciones del metabolismo de los glúcidos unido a alteraciones de la insulina que provocan un estado de hiperinsulinemia muy relacionado con la fisiopatología del cuadro. Las complicaciones metabólicas incluyen un mayor riesgo de intolerancia a la glucosa, diabetes Mellitus tipo II, síndrome metabólico y riesgo de patología cardiovascular (49).

- **Diagnóstico.**

Se han unificado los criterios diagnósticos con la publicación en 2004 del primer documento de consenso entre la sociedad europea y americana de reproducción (*The Rotterdam ESHRE/ASRM, 2004*) (51). Según este consenso, para el diagnóstico de la enfermedad hacen falta que se den dos de los siguientes tres criterios:

- Oligo o anovulación.
- Hiperandrogenismo clínico (con la valoración del hirsutismo mediante escalas analógicas semicuantitativas) y/o analítico (con la valoración de la testosterona libre).
- Diagnóstico ecográfico de ovario poliquístico (Figura 21): se define como la presencia de 12 o más folículos entre 2-9 mm de diámetro sin que tenga que ser una distribución periférica o un volumen ovárico superior a 10 ml.



**Figura 21:** Imagen ecográfica de ovario poliquístico con más de 12 folículos (obtenida en: <http://www.reproduccionasistida.org/fertilidad-con-ovarios-poliquisticos/>).

Así, actualmente, la determinación sérica de LH no se considera dato diagnóstico del SOP, si bien, debe tenerse en cuenta que existe una secreción inadecuada de ésta ya que se relaciona con un aumento en los pulsos de GnRH. El aumento de los niveles séricos está presente en el 60% de los casos, con una inversión del cociente FSH/LH en más del 90% de mujeres con SOP.

- **Tratamiento.**

El manejo terapéutico en las mujeres con SOP debe ser escalonado:

- Mejorar el estilo de vida (ejercicio) y perder peso, ya que el SOP se asocia a obesidad con una prevalencia entre el 35% y el 60%.
- Inducción de la ovulación con citrato de clomifeno.
- Inducción de la ovulación con gonadotrofinas.
- TRA (50).

- **Fallo ovárico prematuro.**

El fallo ovárico prematuro (FOP) se define como el cese de la menstruación antes de los 40 años que cursa con menstruaciones irregulares que terminan por desaparecer, hipoestrogenismo y niveles elevados de gonadotrofinas.

Se estima que afecta aproximadamente al 1% de la población y algunas mujeres pueden recuperar espontáneamente la función menstrual, por lo cual no se puede asegurar que estas pacientes permanezcan estériles para siempre.

Un estado que precede al FOP, es el fallo ovárico oculto (FOO), que es una etapa inicial del FOP y se caracteriza por la disminución de la fertilidad, menstruaciones regulares y ciclos cortos junto con niveles elevados de FSH. Este estado también es referido por algunos autores como inicio de fallo ovárico o baja reserva folicular (52).

- **Etiología.**

En la mayoría de casos, la etiología se desconoce, aunque probablemente se trate de un trastorno genético con desaparición acelerada de folículos o nacimiento con una menor dotación folicular. Además de esto, puede ser secundario a un proceso autoinmune, infeccioso, por irradiación o quimioterápico.

- **Diagnóstico.**

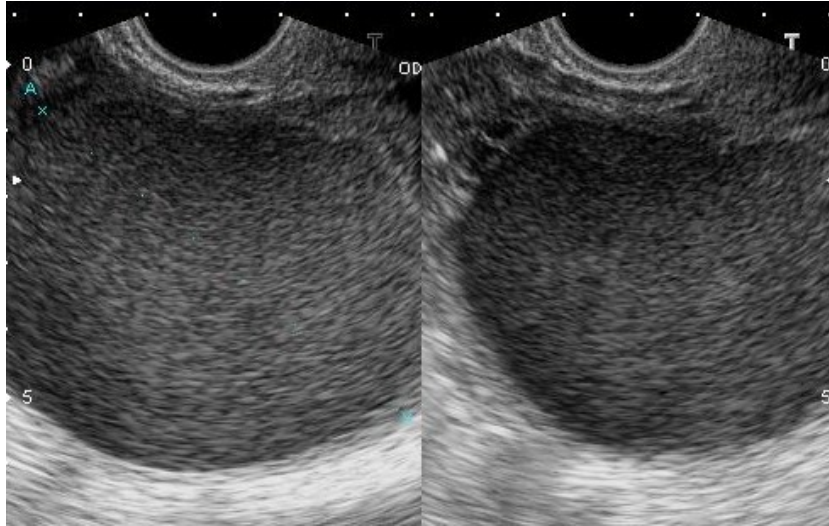
Como ya he dicho previamente, cursa con amenorrea y niveles elevados de FSH, aunque esa elevación es variable. Supone una reducción de la fertilidad femenina y representa una disminución de la reserva ovárica, que se considera como una reducción del número de folículos y la calidad ovocitaria, aunque la relación con esta última no es directa.

Ante la sospecha de FOP, hay que realizar determinaciones hormonales y ecográficas para valorar la reserva ovárica y descartar otras causas de amenorrea, así como indicar estudios genéticos y de anticuerpos:

- FSH y LH en 2º o 4º día de ciclo: una FSH > 20 UI/ml puede predecir un fallo ovárico y un mal pronóstico reproductivo, una FSH entre 10-20 UI/ml representa una probable baja respuesta a la estimulación. En cualquier caso, es variable y su interpretación debe ser conjunta con la del estradiol.
- E2 en 2º o 4º día de ciclo: el aumento del E2 basal es consecuencia de un reclutamiento precoz. Un E2 > 50-65 pg/ml indica una foliculogénesis acelerada y probable baja respuesta a la estimulación.
- Inhibina A y B: no se han considerado un marcador útil de reserva ovárica.
- HAM: la principal limitación es su amplio rango de normalidad y su influencia por el IMC, pero es más fiable que la determinación de FSH y no se ve influenciada por el ciclo ovárico.
- TSH y PRL: para realizar diagnóstico diferencial con otras causas de amenorrea.
- Recuento de folículos antrales: ha demostrado ser el parámetro que mejor establece el diagnóstico de FOP y que se correlaciona con la respuesta ovárica en ciclos de FIV. Un bajo recuento sería menos de 6 folículos antrales sumando los presentes entre ambos ovarios (52, 53).

➤ **Endometriosis.**

Es una enfermedad caracterizada por la presencia de glándulas y estroma endometrial en localizaciones ectópicas (fuera de la cavidad uterina) (Figura 22).



**Figura 22: Imagen ecográfica de endometrioma ovario dcho (cedida por Dr. Ación).**

La prevalencia de la endometriosis, estimada en un 8-10% de mujeres en edad reproductiva y en un 30-40% de mujeres estériles (54), resulta difícil de determinar porque un diagnóstico certero exige de técnicas y tratamientos invasivos, y además varía según la población estudiada.

La asociación entre endometriosis y esterilidad se acepta desde hace muchos años. En grados avanzados de endometriosis, la distorsión anatómica del aparato genital explica fácilmente la esterilidad asociada, pero la etiología de la esterilidad supuestamente relacionada con los grados mínimos y leves de endometriosis es motivo de controversia en la literatura. Se han propuesto diferentes mecanismos fisiopatológicos por los que la endometriosis leve puede disminuir la fertilidad de la mujer, como factores endocrinos, alteraciones inmunológicas, factores genéticos, alteraciones en el transporte y la capacitación espermática o en la receptividad endometrial. Las investigaciones llevadas a cabo en la paciente estéril con grados mínimos de endometriosis no han proporcionado aún pruebas que apoyen una relación causa-efecto entre este grado de enfermedad y la esterilidad asociada (55).

- **Diagnóstico.**

El diagnóstico de la endometriosis se basa en el análisis de los antecedentes personales y familiares, la clínica, la exploración física, la ecografía transvaginal y la laparoscopia. Ésta se considera la prueba diagnóstica de referencia para la endometriosis pélvica.

La realización de laparoscopia en una paciente asintomática y con estudio de esterilidad normal tiene como objetivo identificar la presencia de focos endometriósicos peritoneales. Esta práctica está cayendo en desuso dado que el tratamiento perlaparoscópico de la endometriosis mínima-leve no resulta coste-efectivo en términos de tasa de embarazos conseguidos, ni por concepción natural, ni previa realización de inseminación intrauterina ni FIV (56).

- **Clasificación.**

La clasificación más aceptada para la endometriosis es la propuesta por la ASRM. Ésta se basa en la localización, extensión, profundidad y aspecto de las lesiones (57) (Figura 23).

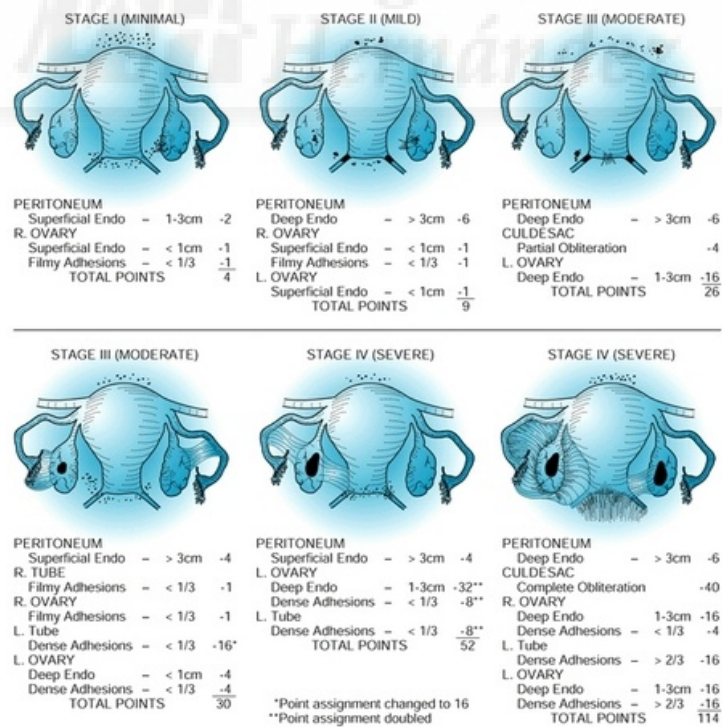


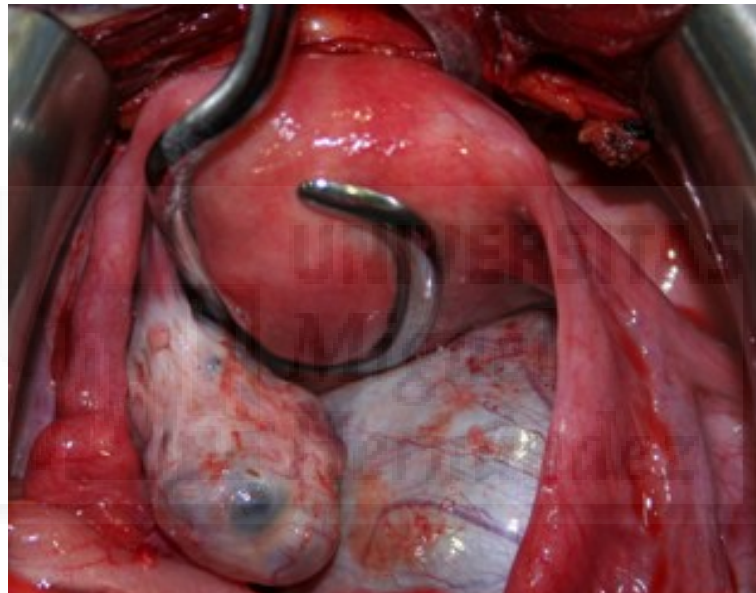
Figura 23: Clasificación ASRM endometriosis (obtenida en: <http://clinicalgate.com/endometriosis-5/>).



- **Tratamiento.**

La IAC se considera como primera opción terapéutica en la paciente estéril asintomática y sin antecedentes patológicos de interés que puede presentar endometriosis mínima o leve. Existen varios estudios que han investigado el valor de la estimulación ovárica con gonadotrofinas asociada a inseminación intrauterina para el tratamiento de la mujer estéril con endometriosis y los resultados indican que ésta es una terapéutica eficaz y válida en dichas pacientes (58).

En pacientes con esterilidad y endometriosis en estadios moderados-severos, la FIV con o sin cirugía previa sería el tratamiento de elección (Figura 24).



**Figura 24: Endometrioma ovario dcho en cirugía abierta conservadora de endometriosis (cedida por Dr. Acién).**

## **6.5 Factor hipotálamo-hipofisario.**

Las patologías más frecuentes que se incluyen en este grupo son:

- **Amenorreas hipotalámicas.**

Son las amenorreas hipogonadotrópicas más frecuentes y se producen como consecuencia de una pérdida de la secreción pulsátil de GnRH. Cursan con gonadotropinas normales o disminuidas y pueden deberse a obesidad o pérdida de



peso (anorexia o bulimia), ejercicio físico excesivo, factores psicológicos, lesiones no neoplásicas, defectos genéticos hereditarios... (59).

➤ **Hiperprolactinemia.**

Es causa frecuente de amenorrea y esterilidad (30% de mujeres con amenorrea secundaria). En las mujeres, la fertilidad está regulada por el eje hipotálamo-hipofisario-ovárico, el cual se altera con la hiperprolactinemia, produciendo un hipogonadismo hipogonadotropo.

Las causas más frecuentes son las farmacológicas (antidopaminérgicos) seguidas de las fisiológicas (sueño, estrés, período posprandial, coito, embarazo, lactancia o ejercicio físico) (60).

➤ **Patología tiroidea.**

Los trastornos tiroideos son relativamente frecuentes durante la edad reproductiva de la mujer, siendo la autoinmunidad tiroidea (AIT) más frecuente en la mujer infértil.

- El **hipotiroidismo subclínico** puede manifestarse con menstruaciones irregulares, especialmente menorragia, y con defectos de la fase lútea, pudiendo causar esterilidad.
- El **hipotiroidismo clínico** se asocia con amenorrea y esterilidad anovulatoria.
- El **hipertiroidismo** también puede causar irregularidades menstruales disminuyendo la fertilidad.

El hipertiroidismo e hipotiroidismo se asocian con un aumento de la morbimortalidad materno-fetal si no se diagnostican en caso de gestación (abortos espontáneos, muertes fetales, etc) por lo que son especialmente prevalentes entre las pacientes infértiles, sobre todo si su origen es autoinmune (61).

## 7. INSEMINACIÓN INTRAUTERINA CONYUGAL.

La IAC es una TRA que consiste en el depósito intrauterino de espermatozoides móviles capacitados de la pareja próximo al momento de la ovulación con el objetivo de lograr una gestación (62).

### 7.1 Indicaciones de la IAC.

- **Esterilidad de origen masculino (leve-moderada):** con un REM superior a 6 millones/ml.
- **Incapacidad de depositar semen en la vagina:** impotencia psicógena u orgánica, hipospadias severo, eyaculación retrógrada y disfunción vaginal. En las patologías psicógenas se realizaran inseminaciones tras el fracaso de la terapia psicológica.
- **Esterilidad de origen femenino:** disfunción ovárica, factor uterino, factor cervical, endometriosis leve (grado I-II).
- **Esterilidad de origen desconocido:** existe evidencia suficiente para señalar que cuanto mayor sea el intervalo de años de esta esterilidad, la probabilidad de gestación disminuye significativamente (63).

### 7.2 Número de ciclos a realizar.

El número de ciclos de IAC que debemos practicar depende de diversos factores, como la causa de la esterilidad, la edad de la mujer y la reserva folicular ovárica.

En los estudios publicados, la mayoría de los embarazos que se obtienen mediante la IAC se consiguen en los cuatro primeros ciclos de tratamiento, por lo que existe evidencia suficiente para señalar que las tasas de gestación disminuyen significativamente a partir del 4º ciclo de tratamiento (64, 65).

### **7.3 Datos epidemiológicos actuales de las IAC.**

Los datos europeos más actuales los encontramos en el 14º informe de la ESHRE sobre TRA, publicado en 2014 y que incluye los datos recogidos en 2010 de 31 países europeos con 991 clínicas, lo que supone el 82.5% de todas las clínicas que practican TRA en estos países. El informe muestra una continua expansión del número de ciclos de tratamiento en Europa, con un total de 550.296 ciclos de TRA en ese año. De los 31 países europeos, sólo se obtuvieron los datos de todas las clínicas de IAC en 23 países, en las que se realizaron un total de 176.512 IAC (8.4% más comparado con 2009), con una tasa de embarazo por ciclo del 8.9% (similar al año 2009, que fue de 8.3%). La tasa de embarazo tras IAC disminuyó con la edad (9% en mujeres < 40 años frente a 3.7% en mayores) (66, 67).

Los datos españoles los obtenemos del Registro de la SEF del año 2012. En el análisis estadístico participaron 133 centros (42,4% de los centros registrados que realizan IA). El número total de ciclos de IA recogidos del año 2012 fue 28.596, siendo 21.561 (75,4%) de IAC. La tasa de embarazo sobre el total de ciclos de IAC fue de 12.4% (12.5% en < 40 años frente a 10.4% en mayores). De la Comunidad Valenciana participaron en el registro 13 centros, en los que se realizaron un total de 1928 ciclos de IAC. (68).

### **7.4 Factores pronósticos.**

Los diversos estudios publicados sobre los factores que influyen positiva o negativamente sobre los resultados de la IAC, coinciden en señalar como factores de mal pronóstico: la edad de la mujer (> de 38 años), la reserva ovárica disminuida, la presencia de factor tubárico o antecedente de cirugía pélvica, la endometriosis, la calidad espermática (REM < 6 mill/ml), la duración de la esterilidad (> 6 años) y el número de ciclos de tratamiento previos (> 4) (69-73).

Se describen como factores de buen pronóstico: la ovulación multifolicular, la estimulación ovárica controlada, el factor cervical y la mejora de la calidad espermática mediante las técnicas de preparación seminal (69-73).

# JUSTIFICACIÓN

 Miguel  
Hernández

Con frecuencia la IAC es la primera opción terapéutica entre las TRA que se ofrece a parejas con diferentes causas de esterilidad, como factor cervical, anovulación, endometriosis leve o moderada con al menos una trompa permeable, subfertilidad masculina o esterilidad de origen desconocido. Se trata de una técnica con una efectividad aceptable, con menos complicaciones potencialmente graves y menos cara y compleja que otras TRA como la FIV (19, 62, 69, 74).

La efectividad de la IAC, expresada en tasa de embarazo por inseminación, presenta importantes variaciones en diferentes publicaciones y oscila del 4,7 al 32% (19, 62, 64, 69, 70, 73- 84). Esta diversidad en los resultados se atribuye a diferentes causas. Se han descrito múltiples factores pronósticos, como pueden ser: la edad y el IMC de la mujer, la causa y la duración de la esterilidad, la concentración, la motilidad y la morfología espermáticas, el número de folículos preovulatorios, el grosor endometrial, niveles de FSH y LH, dosis de FSH total o el número de ciclos realizados. En la literatura científica no hay consenso sobre qué factores tienen mayor significación ni sobre los umbrales de respuesta de mejor pronóstico (19, 62, 69, 74).

Por este motivo, es preciso estudiar e identificar qué factores predictivos influyen en el éxito de la IAC en nuestro medio para que, una vez conocidos, contribuyan a seleccionar adecuadamente a las parejas candidatas a IAC y a ofrecer el mejor tratamiento para cada pareja, mejorando así las tasas de embarazo por pareja y ciclo.

# **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## **1. HIPÓTESIS.**

Existen factores dependientes de la pareja y del ciclo que están implicados en la fertilidad e influyen en la consecución de embarazo tras IAC, siendo esta influencia estadísticamente significativa y no debida al azar.

## **2. OBJETIVOS PRIMARIOS.**

- Valorar qué factores dependientes de la pareja e implicados en la fertilidad influyen en la consecución de embarazo tras IAC.
- Identificar qué factores dependientes del ciclo influyen en la consecución de embarazo tras IAC.

## **3. OBJETIVOS SECUNDARIOS.**

- Valorar que factores dependientes de la pareja e implicados en la fertilidad influyen en las tasas de aborto o embarazo ectópico obtenidas tras IAC.
- Valorar qué factores dependientes de la pareja e implicados en la fertilidad influyen en el número de embriones en primera ecografía y el número de recién nacidos vivos tras IAC.
- Identificar qué factores dependientes del ciclo influyen en el número de embriones en primera ecografía y el número de recién nacidos vivos tras IAC.
- Conocer los resultados obtenidos en nuestra área, en cuanto a tasas de embarazo, embarazo a término, embarazo gemelar, aborto y embarazo ectópico en los ciclos de IAC.

# **MATERIAL** *Miguel* **Y MÉTODOS**



## 1. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se ha realizado un estudio retrospectivo descriptivo observacional.

## 2. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO.

La población a estudio la componen las parejas que habiendo consultado por esterilidad o infertilidad en la Unidad de Reproducción del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Clínico Universitario de San Juan de Alicante, cumplieron criterios para realizar IAC y fueron sometidas a la misma durante un período de 36 meses comprendido entre Enero 2009 y Diciembre 2012, ambos incluidos. Durante este período se realizaron 438 ciclos de IAC, pero en el estudio se han tenido que descartar 9 ciclos de IAC por no poder acceder a la historia clínica de las 4 parejas a las que se realizaron, quedando un total de 429 ciclos de inseminación para el análisis.

El estudio de esterilidad se inició en las parejas que no conseguían gestación tras dos años de relaciones sexuales regulares sin protección, cuando la edad de la mujer era menor de 30 años o tras un año de relaciones sexuales si la edad de la mujer era igual o mayor de 30 años.

## 3. PROTOCOLO DE ESTUDIO.

En la primera visita en la consulta se realiza:

- **Historia Clínica exhaustiva**, que incluya la edad de la paciente, profesión, lugar de nacimiento, antecedentes personales médico-quirúrgicos y familiares de ambos miembros de la pareja, grupo sanguíneo, consumo de fármacos o tóxicos, edad de la menarquía, fórmula menstrual, fórmula obstétrica, antecedentes contraceptivos y de fertilidad, tipo de esterilidad por la que consulta, años de evolución de la esterilidad, hábitos sexuales y frecuencia, así como la posible exposición a factores ambientales o laborales, especificando también, si las hubiera, pruebas diagnósticas y/o tratamientos de fertilidad previos. También se realiza una anamnesis detallada del varón.

- **Exploración general y ginecológica** incluyendo citología cérvico-vaginal y exploración mamaria.
- **Recogida de muestras vaginal y endocervical para cultivo**, incluida PCR de Chlamydias.
- **Ecografía transvaginal**, que oriente en la presencia de patología orgánica (pólipos, miomas, quistes, hidrosalpinx, etc.) o funcional, malformaciones, y además permita un recuento de folículos antrales. Ante la sospecha de patología, se puede complementar el estudio con *Doppler* (Color o Power) y/o *histerosonografía* (introduciendo suero salino en la cavidad endometrial para distenderla).

También, en esta primera visita, se solicitan una serie de pruebas diagnósticas que nos puedan orientar a la causa de esterilidad:

➤ **En la mujer:**

- ***Hemograma con velocidad de sedimentación sanguínea (VSG), Bioquímica completa y estudio de coagulación.***
- ***Analítica hormonal en primera fase*** (entre el 2º y 4º día de ciclo): FSH, LH y E2.
- ***Analítica hormonal en segunda fase*** (entre el 22º al 24º de ciclo, si sus ciclos son de 28 días):
  - Progesterona, PRL, TSH y tiroxina libre (T4).
  - Serologías: VHB, VHC, VIH, Lues, Chlamydias
- ***HSG:*** la HSG se realiza entre el 2º y 5º día después de la menstruación, si la VSG es  $\leq 25$  mm. Si la VSG está entre 25-40 mm se pauta antibioterapia con doxiciclina 100mg/12h durante 14 días y se recita para realizarla en el siguiente ciclo. Si la VSG  $> 40$  mm se pauta doxiciclina y se solicita nuevo control de VSG, si ésta es  $\leq 25$  mm se realiza la HSG, y si es mayor también se realiza pero añadiendo azitromizina 1gr monodosis profiláctica el día de la prueba.

➤ **En el varón:**

- **Serologías: VHB, VHC, VIH, Lues.**
- **Seminograma:** se detalla más adelante el modo de recogida y de estudio de la muestra.

Dependiendo del resultado del estudio o de las condiciones de la pareja, se realizarán diversas pruebas complementarias:

- Determinación de HAM.
- Prueba de transferencia.
- Cariotipo.
- Determinación del síndrome antifosfolípido (SAF): anticuerpos antinucleares (ANA), Anti-DNA, anticoagulante lúpico, antifosfolípidos y antib2glicoproteína.
- Laparoscopia - Histeroscopia.
- Índice de fragmentación espermático.

## **4. ANÁLISIS BÁSICO DEL SEMEN.**

### **4.1 Recogida de la muestra.**

➤ **Instrucciones para los pacientes.**

El método de recogida de la muestra y el transporte al laboratorio es clave para un correcto análisis, por ello, se informa a los pacientes, tanto por escrito como de forma oral, de los siguientes aspectos:

- Se debe mantener un período de abstinencia sexual de 2-5 días.
- La muestra se debe obtener por masturbación directamente en un envase estéril de boca ancha (vaso de orina) en la zona disponible para ello en nuestro centro. Si esto no es posible, se permite al paciente aportar la muestra desde su domicilio y entregar en el laboratorio antes de una hora tras la recogida.

- En ningún caso se permite utilizar preservativos normales, ya que contienen espermicidas. Si fuera necesario, existen preservativos especiales sin compuestos que interfieran en la viabilidad de los espermatozoides.
- La muestra debe ser recogida completa, ya que las fracciones del eyaculado no son homogéneas. La primera fracción es la de mayor concentración de espermatozoides, y la segunda la que aporta volumen a la muestra. Por tanto, una muestra incompleta no reflejará el total del eyaculado y falseará los resultados. Si la muestra es incompleta hay que descartarla.
- La muestra será identificada con los datos del paciente y la hora de extracción.
- El transporte del envase debe ser en posición vertical y protegido de la luz.

Cuando el paciente entregue la muestra en el laboratorio, se le preguntarán los días de abstinencia que ha mantenido, si la recogida ha sido correcta, y si ha pasado algún episodio de fiebre en los días previos al análisis.

➤ **Recogidas especiales.**

En los pacientes con esterilidad de origen inmunitario (presencia de anticuerpos antiespermatozoides en el eyaculado) o con presencia de abundantes células redondas, es conveniente recoger la muestra en un frasco que contenga medio de cultivo con tampón Hepes (2-3 ml) para amortiguar los efectos perjudiciales de los anticuerpos o los leucocitos sobre la motilidad espermática.

## **4. 2 Examen macroscópico.**

Durante el análisis, la muestra se mantiene a Tª ambiente.

➤ **Licuefacción y viscosidad.**

Una muestra de semen normal licúa aproximadamente en 15-20 minutos (min.) a Tª ambiente. Si transcurridos 60 min. La muestra no ha completado la licuefacción, deberá constar en el informe (*completa/incompleta*).

En estos casos se puede:

- Mezclar la muestra mecánicamente.
- Añadir un volumen igual de medio y pipetear repetidamente.
- Realizar digestión enzimática con 1g/L de bromelina o 250 UI de quimiotripsina.

Tener en cuenta que estos procedimientos pueden afectar las características del semen.

La viscosidad se refiere a la fluidez de toda la muestra. Puede ser *normal* o *alta*.

Los métodos para disminuirla son los mismos que para la licuefacción.

#### ➤ **Medida de pH.**

Se mide con tiras de papel indicadoras de pH, con límites de sensibilidad de 5.0 a 10.0 (Neutralit®, de Merck) (Figura 25).

La tira de papel se introduce en el frasco y se empapa con la muestra. El color de la tira se compara con la escala de calibración antes de que transcurran 30 seg.



Figura 25: Tiras de papel indicadoras de pH ( obtenida en [http://www.cientificaschonfeld.com.ar/cienciaeducacion/index.php?option=com\\_content&task=view&id=95&Itemid=145](http://www.cientificaschonfeld.com.ar/cienciaeducacion/index.php?option=com_content&task=view&id=95&Itemid=145)).

#### ➤ **Volumen.**

El volumen se mide con un tubo graduado transparente. Se vierte la muestra del frasco al tubo, que deberá identificarse con los datos del paciente.

➤ **Aspecto.**

El aspecto del semen se valora por su color, opacidad/transparencia, y la presencia de grumos mucosos o gelatinosos (sin significado clínico). El color normal del semen es homogéneo opalescente nacarado.

### **4.3 Examen microscópico.**

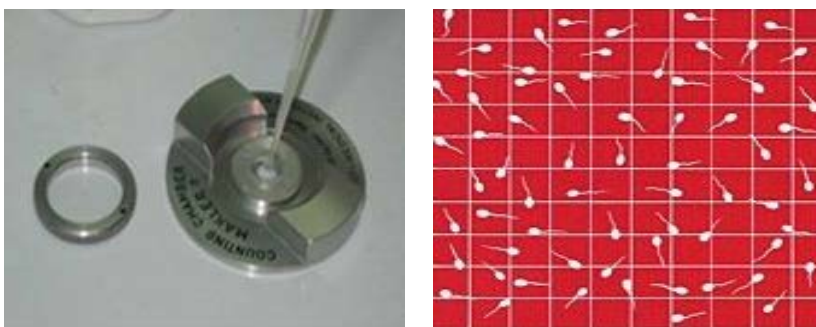
En el estudio microscópico de una muestra de semen se valora la concentración, motilidad, aglutinación, presencia de células redondas, vitalidad y morfología.

La muestra debe ser bien homogeneizada antes de tomar un volumen concreto para realizar cada una de las determinaciones.

➤ **Concentración espermática.**

El valor de concentración espermática se da en millones de espermatozoides/ ml y en número total (concentración x volumen de muestra = millones de espermatozoides).

Para evaluar la concentración espermática se utiliza la cámara Makler (Figuras 26 y 27). Esta cámara consta de una cuadrícula de 1 mm<sup>2</sup> dividida en 100 cuadros (10x10), con una profundidad de 10 µm. El número de espermatozoides contados en 10 cuadros equivale a una concentración de número de mill/ml. Se debe contar varias filas de 10 y dividir por el número de filas que hayamos contado.



Figuras 26 y 27: Cámara Makler (obtenidas en <http://www.ultrafivbahia.com/seminograma.html> y <http://www.iera.es/index.php?contenidos=inseminacion-artificial>).

Procedimiento:

- Homogeneizar bien la muestra de semen con ayuda de una pipeta.
- Tomar 10  $\mu$ l de semen y depositarlos sobre la base de la cámara Makler. Colocar el cubre con cuidado de no formar burbujas de aire.
- Observar en el microscopio óptico con el objetivo de 20x.
- Contar los espermatozoides de 3 filas de 10 cuadros (la primera, la quinta y la décima) en sentido de izquierda a derecha, horizontal o vertical.
- El número de espermatozoides contados se divide por 3 (las 3 filas), y se obtiene el número de mill/ ml.

Si la concentración es muy baja, se puede concentrar el semen por centrifugación para valorar los parámetros de vitalidad o morfología, por ejemplo.

➤ Motilidad.

Para el análisis de motilidad se cuentan únicamente los espermatozoides libres, nunca los que están agregados entre sí o unidos a otras células o debris.

Se distinguen tres tipos de movimiento espermático:

- Progresivos: se desplazan, de forma rápida o lenta, rectilíneos o en curvas.
- No progresivos: se mueven, pero no se desplazan.
- Inmóviles: no se mueven.

Procedimiento:

- Homogeneizar bien la muestra de semen con ayuda de una pipeta.
- Tomar 10  $\mu$ l de semen y depositarlos sobre la base de la cámara Makler. Colocar el cubre con cuidado de no formar burbujas de aire.
- Observar en el microscopio óptico con el objetivo de 20x.

- Contar al menos 100 espermatozoides, distinguiendo los 3 tipos de movimiento.
- Contar primero los espermatozoides progresivos, luego los no progresivos y por último los inmóviles.
- Hallar los porcentajes de cada tipo de movimiento.

➤ **Otros componentes celulares.**

El semen contiene otros tipos celulares además de los espermatozoides, como son células epiteliales, células de la espermatogénesis y leucocitos.

Las células epiteliales suelen ser escasas; si las hay, probablemente sea por una obtención inadecuada de la muestra.

Las células redondas es importante diferenciarlas porque pueden ser leucocitos o células germinales inmaduras. Los leucocitos más abundantes en el semen son los neutrófilos y no deben superar la concentración de 1 mill/ ml.

La concentración de células redondas se determina a la vez que la concentración de espermatozoides, con la cámara Makler. Si dicho valor es > 3 mill/ml, hay que determinar qué tipo de células redondas son con la identificación de la enzima peroxidasa, característica de los granulocitos polimorfonucleares (Leucoscreen®, FertiPro N.V.).

**Procedimiento:**

- Preparar el reactivo Leucoscreen ajustando el protocolo del kit. Se mezclan 100 µl de ortotoluidina (colorante) con 3 µl de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.
- Homogeneizar bien la muestra de semen.
- Tomar 10 µl de semen y se depositan en un portaobjetos.
- Tomar 10 µl del preparado y se mezclan bien con la gota de semen.
- Colocar un cubreobjetos y dejar a Tª ambiente 10-15 min.



- Observar la muestra en el microscopio óptico a 40x. Contar 100 células redondas, distinguiendo cuáles son peroxidasa positivo (color pardo) de las que no (rosadas).

➤ **Vitalidad espermática.**

La vitalidad espermática indica los espermatozoides que están vivos, que no siempre coincide con los que presentan movilidad. Un espermatozoide inmóvil puede estar vivo.

Para evaluar la vitalidad se utiliza la tinción vital con eosina-nigrosina (Sperm VitalStain®, Nidacon).

**Procedimiento:**

- Homogeneizar bien la muestra de semen.
- Tomar 10 µl de semen y depositarlo cerca del extremo de un portaobjetos.
- Añadir 10 µl del reactivo VitalStain y mezclar bien las dos gotas.
- Realizar un frotis de la preparación (extender el volumen de la mezcla a lo largo del porta con ayuda de un cubreobjetos).
- Dejar secar al aire.
- Observar con el microscopio óptico, con contraste de fases (tres) y con el objetivo 100x (aceite de inmersión).
- Contar 100 espermatozoides, distinguiendo los vivos (blancos) de los muertos (rosados).

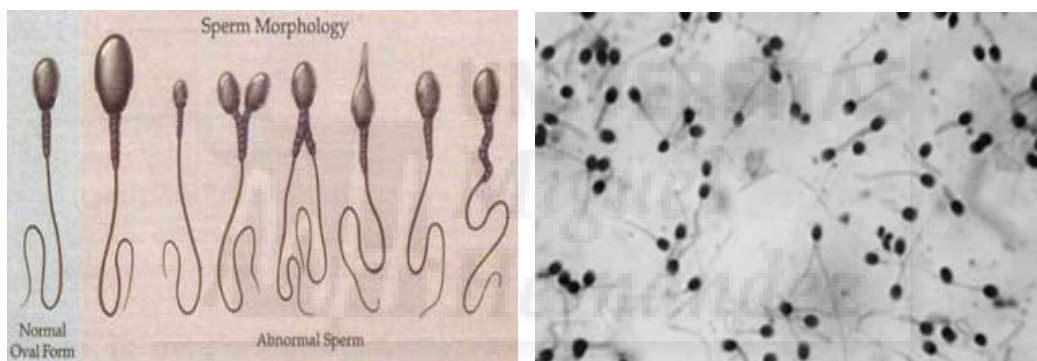
Si el cuello o base de la cabeza del espermatozoide es rosa pero el resto de la cabeza blanca, se considera vivo.

➤ **Morfología espermática** (Figuras 28 y 29).

Es un parámetro igual de importante que la concentración y la motilidad. Se trata de observar alteraciones en las 3 partes funcionales del espermatozoide: cabeza, pieza intermedia y cola, según la morfología de un espermatozoide maduro normal.

La cabeza es oval, regular, cuyo acrosoma (parte clara) debe ocupar el 40-70% del área de la cabeza, y el núcleo (parte posterior más oscura) el resto. La pieza intermedia debe ser delgada, y estar anclada en el centro de la base de la cabeza. La cola es algo más delgada que la pieza intermedia y no debe contener restos citoplasmáticos.

El análisis de la morfología se realiza en extensiones teñidas. La tinción de Papanicolau es la más adecuada, pero existen reactivos de tinción rápida que facilitan el diagnóstico en laboratorios de rutina (Kit de tinción rápida para hematología, Panreac).



**Figuras 28 y 29: Morfología espermática** (obtenidas en [http://www.aia-zavos.com/strict\\_sperm\\_morphology.html](http://www.aia-zavos.com/strict_sperm_morphology.html) y <http://www.reproduccionasistida.org/capacitacion-espermatologica/capacitacion-espermatologica-2/>).

**Procedimiento:**

- Homogeneizar bien la muestra.
- Realizar una extensión con 10 µl de semen sobre un portaobjetos. Dejar secar al aire.
- Sumergir la extensión en un recipiente con el fijador del kit de tinción rápida durante 10 segundos.
- Dejar secar al aire durante 45-50 segundos.

- Sumergir varias veces durante 10 segundos en otro recipiente con el colorante eosina del kit.
- Escurrir de nuevo, limpiar y sumergir la extensión en otro recipiente con el colorante azul del kit durante 5 segundos.
- Sumergir el porta en otro recipiente con agua destilada. Enjuagar bien y dejar secar.
- Observar al microscopio con contraste de fases (tres) y el objetivo 100x con aceite de inmersión.
- Contar 100 espermatozoides. Anotar el número de espermatozoides normales y anormales. Dentro de los anormales, distinguir si tienen alteración de cabeza, pieza y/o cola (un mismo espermatozoide puede presentar varias alteraciones).
- Hallar los porcentajes de normalidad y anormalidad. Los porcentajes de anomalías morfológicas se calculan en base al total del número de espermatozoides anormales.
- El índice de teratozoospermia se calcula sumando todas las alteraciones morfológicas observadas (cabeza, pieza y cola) y dividiendo por el número de espermatozoides anormales.

➤ **Capacitación espermática.**

Procedimiento para el swim-up:

- Permitir que el medio de cultivo (Puresperm Wash®, Nidacon) esté a Tª ambiente o incubar a 37°C previo a su utilización.
- Homogeneizar bien la muestra de semen.
- Mezclar en relación de volumen 1:1 el semen con el medio de cultivo en un tubo de fondo redondo. Homogeneizar bien.
- Centrifugar 10 min. a 600 g.

- Decantar o aspirar el sobrenadante.
- Añadir al pellet 0.5 ml de medio de cultivo, haciéndolo resbalar lentamente por la pared del tubo.
- Incubar a Tª ambiente o a 37°C durante 45 min.
- Aspirar el sobrenadante y evaluar la muestra capacitada en la cámara Makler.

Procedimiento para los gradientes de densidad (Figura 30):

- Preparar los medios de cultivo 30 min. antes de su uso (Puresperm 100® y Puresperm Buffer®, Nidacon).
  - a. Gradiente de 90%: mezclar 1 ml de Puresperm buffer con 9 ml de Puresperm 100 en un tubo cónico de 11 ml.
  - b. Gradiente de 45%: mezclar 5,5 ml de Puresperm buffer con 4,5 ml de Puresperm.

Nota: otra opción es hacer gradientes de 80% y 40%, aunque se recuperan más inmóviles (gradientes menos selectivos).

- Hacer deslizar un volumen determinado del gradiente de 90% por la pared hasta el fondo de un tubo cónico (el volumen puede variar entre 0,5 – 1,5 ml, dependiendo de la calidad de la muestra de semen).
- A continuación, depositar el mismo volumen del gradiente de 45%, dejándolo caer de la misma manera que el anterior, lentamente, para que se deposite sobre el anterior y evitar que se mezclen.
- Depositar el mismo volumen de semen, dejándolo caer de la misma forma.
- Centrifugar a 300 g durante 20 min.
- Retirar cada uno de los gradientes, hasta dejar 0,3 – 0,4 de medio por encima del pellet.
- Recuperar el pellet con pipeta Pasteur de vidrio, y pasarlo a otro tubo cónico.

- Añadir 3 ml de Puresperm Wash y centrifugar a 600 g durante 10 min.
- Descartan el sobrenadante y resuspender el pellet en 0,4 ml de Puresperm Wash.
- Evaluar la muestra capacitada en la cámara Makler.

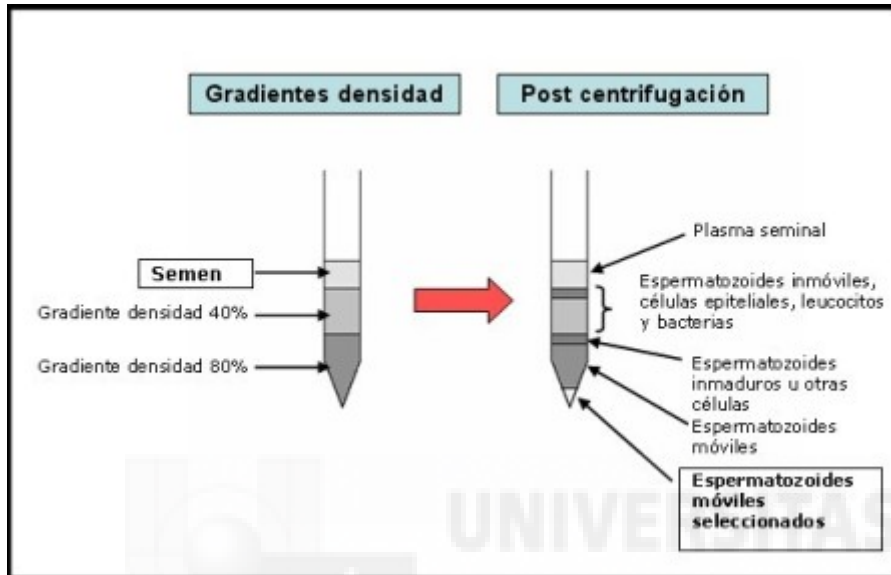


Figura 30: Capacitación espermática (obtenida en <http://www.dexeus.com/informacion-de-salud/enciclopedia-ginecologica/medicina-de-la-reproduccion/seminograma-y-otras-pruebas-espermatias>).

## 5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA IAC.

Después de realizar el estudio completo a ambos miembros de la pareja, se consideran candidatas para IAC las parejas que cumplen los siguientes criterios:

- La mujer debe presentar al menos una trompa permeable.
- Endometriosis mínimas, leves o moderadas
- Disfunción ovulatoria (SOP, hipogonadismos hipogonadotropos, fallo ovárico oculto y otros tipos de disfunción ovulatoria).
- Factor masculino con REM  $\geq$  2-3 mill.

Todas las parejas atendidas habían firmado previamente un consentimiento informado de inducción de la ovulación e IA.

## 6. PROTOCOLO DE TRATAMIENTO.

Se han empleado 5 regímenes diferentes de tratamiento en los ciclos de IAC analizados en este estudio:

**6.1 Ciclo espontáneo:** es el ciclo en el que no se ha usado tratamiento para la estimulación del crecimiento folicular. Su empleo ha sido excepcional, dadas las evidencias existentes del beneficio de asociar siempre una estimulación ovárica controlada al ciclo de IA. En estos casos, se realiza un primer control ecográfico transvaginal el 7-8º día del ciclo natural, y a partir de ese momento con una periodicidad de 2 o 3 días, en función de la velocidad de crecimiento folicular, hasta visualizar al menos un folículo de 17-18 mm de diámetro medio.

**6.2 Ciclo inducido con citrato de clomifeno (CC):** se inicia con 50 mg de CC vía oral durante cinco días, entre los días 5º y 9º del ciclo. Se realiza un primer control con ecografía transvaginal el 7-8º día del ciclo, y a partir de ahí cada 2 o 3 días, hasta alcanzar al menos un folículo de 21-22 mm. Si no hay respuesta al tratamiento en el primer ciclo en los siguientes ciclos se administran 75-100 mg de CC.

**6.3 Ciclo estimulado con FSHr (Folotropina  $\alpha$ : Gonal® o Folotropina  $\beta$ : Puregón®):** En general, se administran 75 UI de FSHr vía subcutánea desde el 2º día del ciclo. En pacientes con diagnóstico de SOP o con ovarios de morfología poliquística, la dosis de inicio será 50 UI/día. En pacientes con diagnóstico de fallo ovárico oculto o baja reserva ovárica la dosis de inicio será 100 UI/día. Se realiza el primer control ecográfico transvaginal como máximo al 5º o 6º día de inicio de la estimulación, calculando el diámetro medio de los folículos y en función del crecimiento folicular se mantiene, aumenta o disminuye la dosis. Los siguientes controles ecográficos se van practicando cada 2-3 días, en función de la velocidad de crecimiento folicular de cada paciente, hasta alcanzar como mínimo un folículo de 17-18 mm. A los controles ecográficos de asocia la monitorización de los niveles de estradiol plasmático.

**6.4 Ciclo estimulado con FSHr + CC:** el protocolo es el mismo que en los ciclos estimulados con FSHr, salvo que se asocia CC entre el 5º y 9º día de ciclo, ambos incluidos.

**6.5 Ciclo estimulado con gonadotropina menopáusica humana (hMG)** (equivalente a FSH 75 UI + LH 75 UI): el protocolo es el mismo que en los ciclos estimulados con FSHr. Se utiliza en pacientes con diagnóstico de baja reserva ovárica y/o edad avanzada.

En la mayoría de los ciclos estimulados se opta por el uso de gonadotropinas recombinantes por su mayor pureza, elevada actividad específica y eficiencia.

Si durante la estimulación se observa el desarrollo de cuatro o más folículos dominantes se cancela el ciclo. Si se objetivan tres folículos dominantes se consensuará la decisión de cancelar o no con la paciente, atendiendo también a la calidad seminal entre otros factores.

## **7. INDUCCIÓN DE LA OVULACIÓN.**

Con un diámetro folicular medio igual o mayor a 18 mm se desencadena la ovulación mediante administración subcutánea de 250 mcgr de gonadotropina coriónica humana recombinante (hCGr) (Ovitrelle®) y se programa la IAC a las 24-36 horas de su administración.

## **8. PREPARACIÓN SEMINAL PARA LA IAC.**

El procedimiento es similar al de un seminograma con capacitación espermática. Hay que tener en cuenta que todo el material y los medios de cultivo deben ser estériles, y las muestras deben manejarse en la cámara de flujo laminar. Por tanto:

- La cámara de flujo laminar debe encenderse 20 min. antes de comenzar el análisis. Limpiar la superficie de trabajo con etanol 70º, así como las pipetas automáticas que vayan a meterse en la cámara para trabajar.

- Se realiza el análisis básico macroscópico y microscópico, salvo vitalidad y morfología. Para la capacitación se utiliza el volumen de muestra completo, ajustando así los volúmenes necesarios de los medios de cultivo.
- El volumen final en el que se resuspenden los pellets será de 0,3 ml, que es lo que admite la cavidad uterina. Se evalúa la muestra en la cámara Makler.
- Tras la evaluación, se aspira la muestra capacitada con una jeringa de 1ml (en la que previamente se ha aspirado un volumen de aire de 0,4 ml) y se anota el volumen final. Esta jeringa se acoplará a la cánula de inseminación.
- Se calcula el REM (recuento de espermatozoides progresivos:  $0,3 \text{ ml} \times \text{mill/ml}$  de la muestra capacitada = millones de espermatozoides).

## **9. INSEMINACIÓN INTRAUTERINA CONYUGAL.**

La IAC es una técnica sencilla, rápida (dura escasos minutos) y prácticamente indolora. Se realiza en la misma consulta, sin necesidad de anestesia. Previa a la IAC se limpia el flujo vaginal del exocérnix y el moco intracervical con una gasa estéril. Para la IAC se utiliza una cánula de inseminación intrauterina flexible conectada a la jeringa que contiene el semen capacitado. Ésta se introduce en la cavidad con suavidad a través del cérnix intentando no tocar con la misma el fondo uterino y se deposita la muestra lentamente presionando el émbolo de la jeringa, evitando introducir burbujas de aire.

En caso de dificultad a la hora de introducir el catéter por el canal cervical, se utiliza una guía rígida y unas pinzas de Pozzi para traccionar del cérnix.

Tras la inseminación, la paciente permanece en reposo en decúbito supino unos 5-10 minutos.



## 10. SOPORTE DE LA FASE LÚTEA.

Posteriormente a la inseminación, se le indica a la paciente que inicie progesterona natural micronizada vía vaginal, comenzando unas 24-36 horas después de la inseminación. Se le pautan 200 mg por las noches y 100 mg por las mañanas, que deberá tomar hasta que le venga la menstruación, y en su ausencia (si resultado del test de embarazo es positivo) hasta la semana 10-12 de gestación.

## 11. DIAGNÓSTICO DE EMBARAZO.

Para comprobar la existencia de embarazo, si no se produce la menstruación 15 días después de la inseminación, se le indica a la paciente que se realice un test de gestación en orina. Si el resultado es positivo solicitará cita en la consulta para ser vista alrededor de 2 semanas después del resultado positivo del test para la comprobación ecográfica de la gestación.

## 12. VARIABLES ANALIZADAS.

- **Variables predictivas.**

Se han analizado las variables predictivas dependientes de la pareja (edades de la mujer y del varón, niveles de FSH y E2 basales, duración y causas de esterilidad) y del ciclo (morfología y concentración espermáticas, espermatozoides con motilidad progresiva, REM, técnica de capacitación, número de ciclos de IAC, tipo de estimulación ovárica empleada, dosis total de gonadotropinas, número de folículos periovulatorios, número de folículos intermedios, E2 periovulatorio y horas desde la inducción de la ovulación a la IAC) que pueden influir en la consecución de embarazo tras IAC.

### 12. 1. 1 Variables predictivas dependientes de la pareja.

**Edad de la mujer:** expresada en años cumplidos, en el momento de apertura de la historia clínica y en cada ciclo de inseminación (se recalcula para cada ciclo de IA desde la fecha de nacimiento).

**Edad del varón:** expresada en años cumplidos, en el momento de la apertura de la historia clínica.

**Niveles de FSH y E2 previos al tratamiento:** los niveles basales obtenidos en sangre periférica durante el estudio de esterilidad, expresados en UI/ml y pg/ml respectivamente.

**Duración de la esterilidad:** expresada en años, teniendo en cuenta también los meses.

**Causas de esterilidad:** una vez completado el estudio diagnóstico en ambos miembros de la pareja, y según el trastorno diagnosticado, se ha clasificado la etiología de la esterilidad del siguiente modo:

- Factor masculino: cuando sólo se han detectado alteraciones en el varón.
- Factor femenino: cuando sólo se han detectado alteraciones en la mujer. Éstas se han clasificado a su vez como:
  - Factor cérvico-uterino (miomas, pólipos cervicales o uterinos, sinequias cervicales o uterinas y/o malformaciones uterinas).
  - Factor tubárico (adherencias, subpermeabilidad tubárica, hidrosálpinx y/u obstrucción tubárica unilateral).
  - Factor ovárico funcional (SOP, diagnosticado siguiendo los criterios de Rotterdam; baja reserva ovárica o inicio de un fallo ovárico oculto y otros tipos de disfunción ovulatoria; cuando no cumplían criterios de los otros dos diagnósticos pero la progesterona en 2ª fase era <10 ng/ml).
  - Endometriosis (estadio I, II ó III).
  - Factor autoinmune.
  - Factor hipotálamo-hipofisario (hiperprolactinemias, la amenorrea hipotalámica funcional y las alteraciones tiroideas).
  - Cuando existían dos o más alteraciones en la misma mujer se definió como factor múltiple.
- Factor mixto: si existían alteraciones en ambos miembros de la pareja.

- Esterilidad de origen desconocido (EOD): cuando después de aplicar toda la batería de pruebas diagnósticas, no se encontró alteración alguna en ninguno de los miembros de la pareja.

### **12. 1. 2 Variables predictivas dependientes del ciclo.**

**Morfología espermática:** expresada en porcentaje, determinada en el momento del estudio de esterilidad.

**Concentración de espermatozoides:** expresados en mill/ml, determinada en cada ciclo de inseminación.

**Espermatozoides con motilidad progresiva:** expresado en porcentaje, determinado en cada ciclo de inseminación.

**REM:** expresado en millones, determinado en cada ciclo de inseminación.

**Técnica de capacitación:** gradientes de densidad o swim-up.

**Número de ciclos de IAC:** cada ciclo se ha numerado consecutivamente hasta que la mujer ha dejado de acudir a la consulta, se ha remitido a FIV o ha conseguido embarazo.

**Tipo de estimulación ovárica empleada:** ciclo espontáneo, inducido con CC, con FSHr, con FSHr+CC o hMG.

**Dosis total de gonadotropinas:** expresada en UI.

**Número de folículos periovulatorios:** todos los folículos maduros iguales o mayores ( $\geq$ ) a 17 mm hallados en el momento de desencadenar la ovulación.

**Número de folículos intermedios:** todos los folículos entre 14-16,9 mm hallados en el momento de la ovulación.

**Estradiol periovulatorio:** expresado en pg/ml, es el nivel obtenido en sangre periférica cuando se desencadena la ovulación con hCGr, 24-36 horas antes de la inseminación.

**Horas desde la inducción de la ovulación a la IAC:** es el tiempo transcurrido expresado en horas desde la administración de la hCGr y la IAC.

- **Variables resultado.**

Las variables resultado en las que pueden influir las variables predictivas tras el ciclo de IAC son: el embarazo, el embarazo a término, el número de embriones en primera ecografía y el número de recién nacidos vivos.

**Embarazo:** se ha definido así a todos los embarazos diagnosticados con determinación de hCG positiva en orina, independientemente de la evolución posterior. Ésta definición incluye las siguientes categorías:

- Resultado test de embarazo: se ha identificado el resultado como “positivo” cuando la paciente se ha realizado la determinación de hCG en orina a los 15 días de la IAC y ha dado positivo, y se ha considerado como “negativo” cuando se ha realizado el test y ha resultado negativo y/o ha presentado la menstruación.
- Aborto bioquímico: cuando el test de embarazo en orina ha resultado positivo pero posteriormente no se ha confirmado embarazo por ecografía y la paciente ha presentado la menstruación.
- Aborto precoz: cuando en el control ecográfico realizado tras el test de embarazo positivo se ha confirmado la presencia de saco gestacional intraútero pero posteriormente la gestación ha finalizado en un aborto espontáneo.
- Embarazo ectópico: cuando el control ecográfico ha evidenciado la presencia de gestación extrauterina, o no se ha objetivado saco gestacional intraútero y se ha solicitado beta-HCG con evolución típica de embarazo extrauterino.
- Embarazo evolutivo: cuando el embarazo evoluciona favorablemente, sin suceder ninguno de los tres criterios anteriores. En este criterio se pueden diferenciar:
  - Aborto tardío: el aborto producido entre las 12 y 22 semanas completas.
  - Parto inmaduro: el producido entre las 22 + 1 y 28 semanas completas.

- Parto pretérmino: el producido entre las 28 + 1 y 36 + 6 semanas.
- Parto a término: cuando el parto se ha producido a partir de las 37 semanas, obteniendo como mínimo un recién nacido vivo.

**Embarazo a término:** es el embarazo que ha llegado a las 37 semanas de gestación y se ha producido el parto a partir de la fecha obteniendo al menos un recién nacido vivo.

**Número (nº) de embriones en primera ecografía:** es la suma de todos los embriones obtenidos por ciclo de IAC, con o sin latido cardíaco, que se detectan en el primer control ecográfico, tras la positividad del test de gestación en orina.

**Número de recién nacidos (RN).** Es la suma de todos los RN vivos que se les da el alta hospitalaria obtenidos por ciclo de IAC.

### **13. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

El análisis se ha realizado con el paquete estadístico SPSS para Windows versión 15.0.

Para las variables cuantitativas se han calculado: la media, la desviación estándar y el rango. Para las variables cualitativas, el resumen de datos se ha hecho mediante tablas de frecuencias absolutas y porcentajes. La prueba de Chi Cuadrado se ha utilizado para valorar la asociación entre variables cualitativas. Para comparar medias en las muestras independientes se ha utilizado la prueba t de Student. Cuando las variables no han seguido una distribución normal, se ha utilizado la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney). Se ha considerado significación estadística valores de  $p < 0.05$ .

Las variables que muestran diferencias estadísticamente significativas en el análisis unifactorial, se han analizado mediante un modelo de regresión logística multivariante para determinar la relación entre la probabilidad de embarazo y las variables pronóstico.

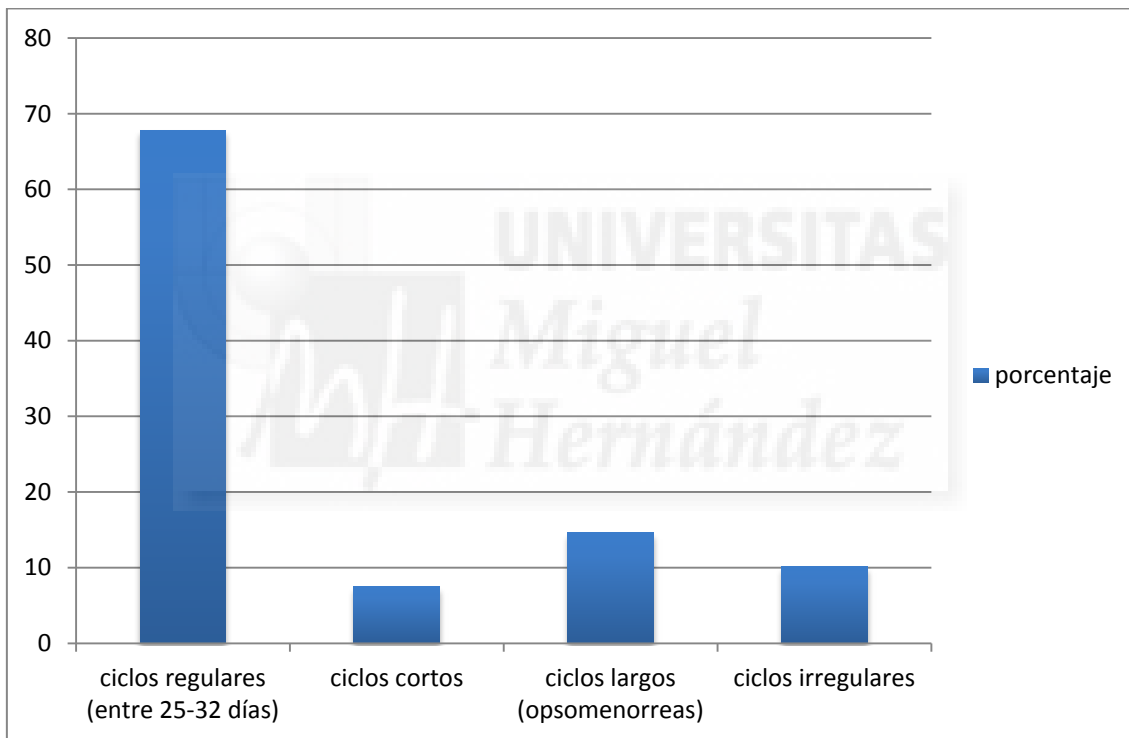
# RESULTADOS

*MH* Miguel  
Hernández

## 1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA.

Se describen las características de las 199 parejas a las que se les realizaron los 429 ciclos de IAC durante el periodo comprendido entre Enero de 2010 y Diciembre de 2012, ambos incluidos.

La media de edad de las pacientes en la primera consulta en la Unidad de esterilidad donde se inicia el estudio era  $34,35 \pm 4,34$  años, y con un rango de edad de 22-46 años. La edad media de la menarquía de estas pacientes era de  $12,46 \pm 1,58$  años, con una duración media de la menstruación de  $4,4 \pm 1,33$  días y una duración del ciclo menstrual que se expresa en el siguiente gráfico (Gráfico 1).



**Gráfico 1: Duración del ciclo menstrual de las pacientes incluidas en el estudio.**

Como se puede ver en el gráfico 1, más de la mitad de las pacientes presentan ciclos regulares, de entre 25 y 32 días (67,8%), seguido de ciclos largos u opsomenorreas.

En relación a los antecedentes personales de las pacientes, es de destacar que el 28,1 % eran fumadoras y ninguna presentaba hábito alcohólico. El 63,3 % de las pacientes no presentaba antecedentes médicos de interés, pero un 24,6 % refería antecedentes médicos que podían influir en la fertilidad (Tabla 2).

**Tabla 2: Antecedentes personales femeninos que pudieran influir en la fertilidad.**

	Frecuencia	Porcentaje
Aborto tardío por corioamnionitis	1	0,5%
Consanguinidad	1	0,5%
Enfermedad inflamatoria pélvica	2	1,0%
Endometriosis	7	3,5%
Miomectomía	6	3,0%
Patología ovárica	9	4,5%
Pólipo endometrial	1	0,5%
Tuberculosis en infancia	1	0,5%
Trastornos autoinmunes	2	1,0%
Trastornos endocrinos	16	8,1%
Embarazo ectópico	3	1,5%
<b>Total de mujeres</b>	<b>49</b>	<b>24,6%</b>

El 16,1% del total de las pacientes tenían el antecedente de 1 ó 2 abortos espontáneos con la misma pareja del estudio actual, y sólo una paciente (0,5%) tuvo una interrupción terapéutica del embarazo (por agenesia del cuerpo calloso).

Los varones estudiados presentaban edades comprendidas entre 23 y 60 años, con una edad media de  $36,26 \pm 5,46$  años y el 29,1% eran fumadores.

En cuanto a los antecedentes personales, el 7,5% de los varones presentaban antecedentes que podrían influir en la fertilidad (Tabla 3).

**Tabla 3: Antecedentes personales masculinos que podrían influir en la fertilidad.**

	Frecuencia	Porcentaje
Estenosis uretral	2	1,0%
Extirpación de un testículo	1	0,5%
Orquidopexia	1	0,5%
Orquitis	2	1,0%
Paperas	2	1,0%
Prostatitis	2	1,0%
Quimioterapia	1	0,5%
Torsión testicular	1	0,5%
Varicocele	3	1,5%
<b>Total de varones</b>	<b>15</b>	<b>7,5%</b>

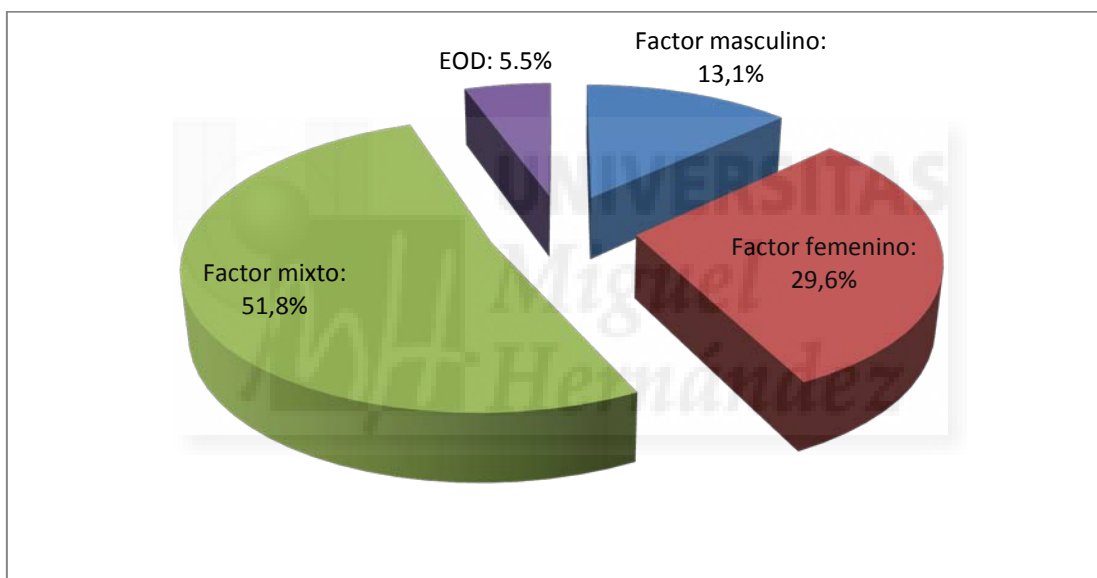


El 86,4% de las parejas presentaban esterilidad primaria, el 12,1 % esterilidad secundaria y el 1,5% restante infertilidad. La duración media de la esterilidad de las parejas era de  $2,84 \pm 1,55$  años, con duraciones comprendidas entre 1 y 12 años.

## 2. RESULTADOS DEL ESTUDIO DE ESTERILIDAD.

Las medias de los niveles en sangre periférica de FSH y E2 entre el 2º y 4º día de ciclo fueron  $6,8 \pm 3,48$  UI/ml y  $47,1 \pm 26,9$  pg/ml respectivamente.

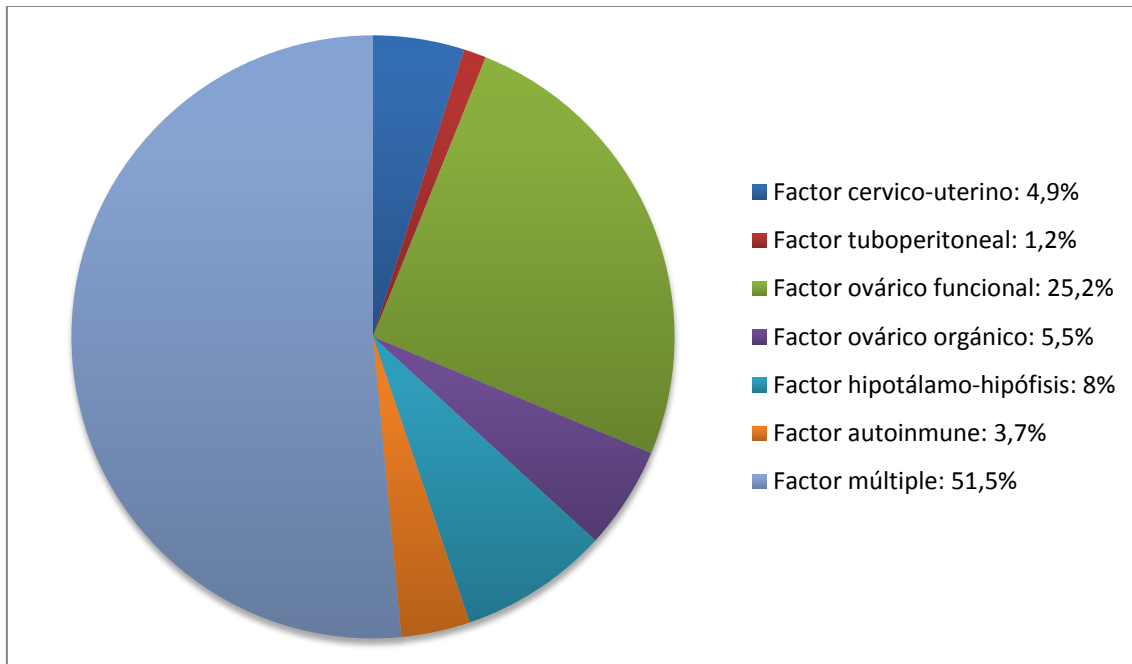
Las causas de esterilidad encontradas en la población tras el estudio de esterilidad se recogen en el gráfico 2. Más de la mitad de las parejas (51,8%) presentaban una esterilidad de origen mixto.



**Gráfico 2: Causas de esterilidad en las parejas incluidas en el estudio.**

EOD: esterilidad de origen desconocido.

Entre todas las causas de esterilidad femeninas encontradas durante el estudio (Gráfico 3), lo más frecuente (51%) es que la paciente presentara más de una de ellas. El factor causal de esterilidad femenina aislado más frecuente (25,2%) fue el factor ovárico funcional.



**Gráfico 3: Causas de esterilidad femeninas.**

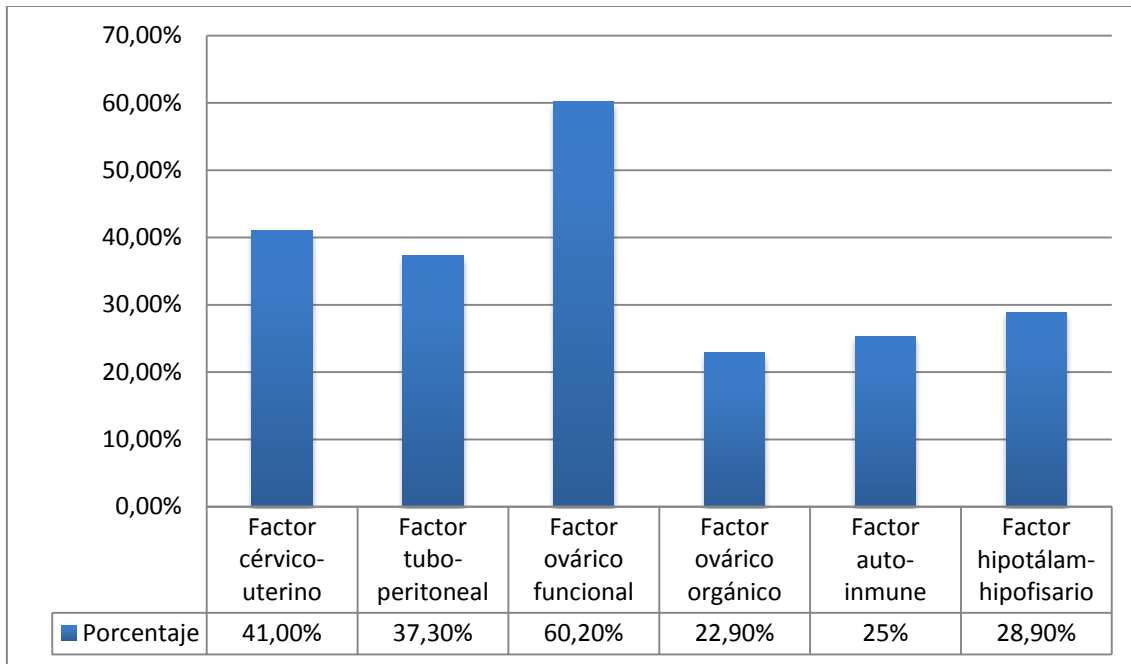
Dentro del factor cérvico-uterino, la causa más frecuentemente encontrada en las pacientes eran los miomas (34,1%), seguido de los pólipos (29,3%).

En el factor tuboperitoneal, la alteración que más se encontró en nuestras pacientes fue la obstrucción unilateral (45,5%), seguido de la subpermeabilidad tubárica unilateral o bilateral (21,2%).

Entre las pacientes que presentaban factor ovárico funcional, la causa más frecuente era la baja reserva ovárica o inicio de fallo ovárico (56,3%).

La endometriosis fue la alteración más frecuente dentro del factor ovárico orgánico, y dentro del factor hipotálamo-hipofisario, la hiperprolactinemia.

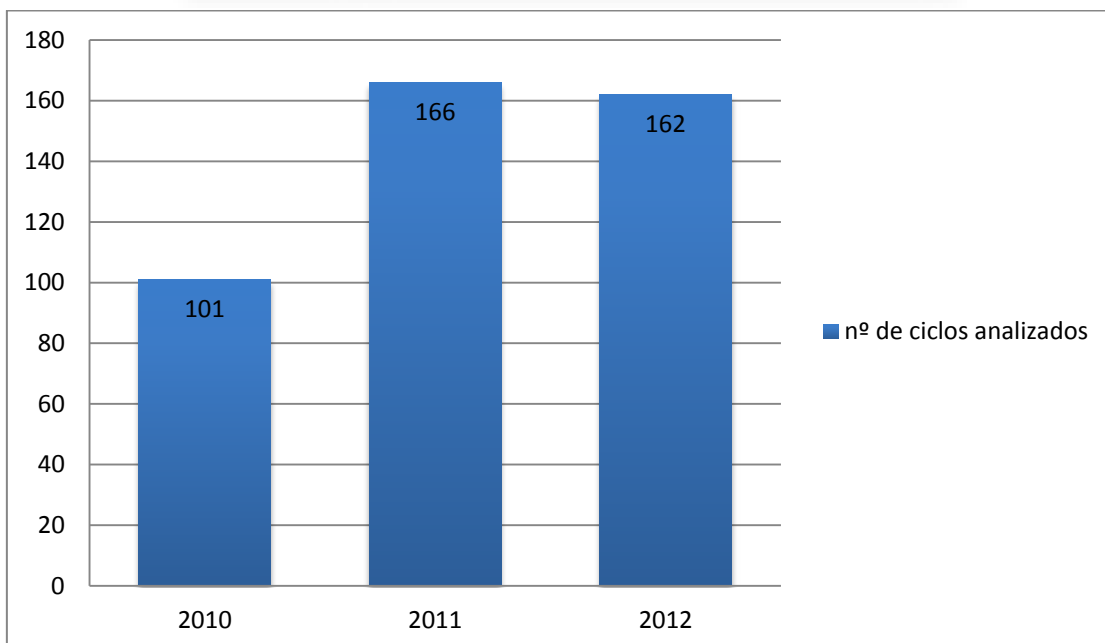
Considerando únicamente las pacientes que presentaron factor múltiple como causa de esterilidad, en el gráfico 4 se muestran las frecuencias en porcentajes de cada factor, teniendo en cuenta que una misma paciente puede presentar varios de ellos.



**Gráfico 4: Factores femeninos de esterilidad, desglosando el factor múltiple.**

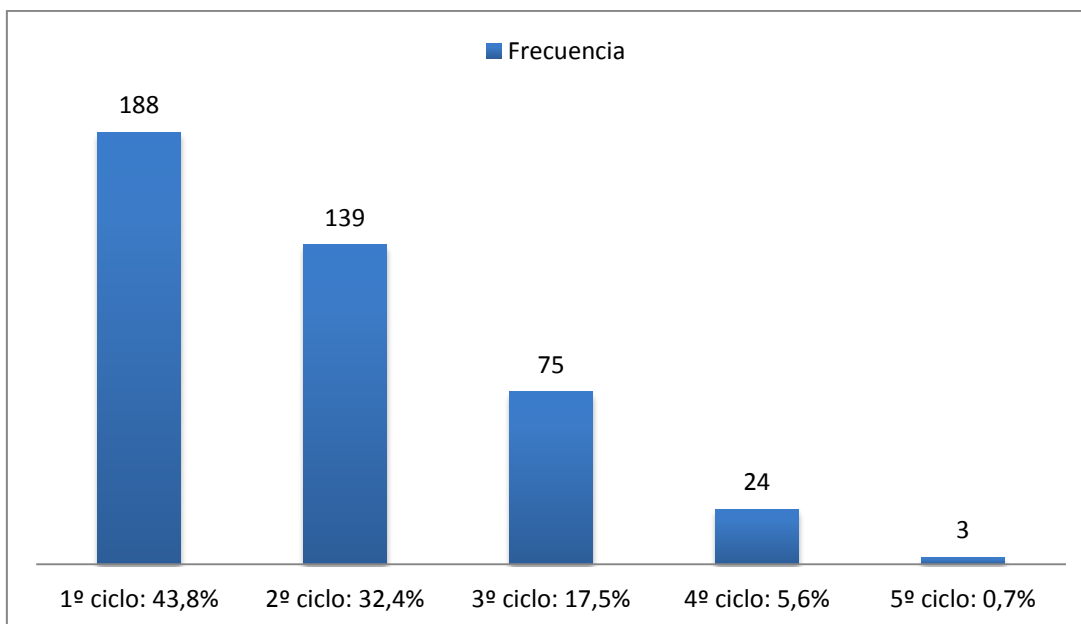
### 3. DESCRIPCIÓN DE LOS CICLOS DE IAC.

Se han analizado 429 ciclos, realizados a 199 parejas, en el periodo comprendido entre Enero de 2010 y Diciembre de 2010. La distribución de los ciclos de IAC en función de los años de estudio se muestra en el gráfico 5.



**Gráfico 5: Distribución de los ciclos de IAC en función de los años de estudio. Nº: número.**

La distribución por número de ciclos realizados del total de ciclos se presenta en el gráfico 6.



**Gráfico 6: Distribución por número de ciclo de IAC.**

Dado que la muestra de estudio son las IAC realizadas en un periodo de tiempo, hay un pequeño número de pacientes que en el momento en el que se inició el estudio se encontraban ya en su segundo o tercer ciclo de inseminación, motivo por el cual el número de primeros ciclos (n=188) no se corresponde con el número total de parejas del estudio (n=199).

La edad media de las pacientes en el momento de realizar la inseminación intrauterina era de  $35,17 \pm 4,33$  años y la de los varones era de  $35,92$  años  $\pm 5,1$  años.

Las características de las muestras seminales capacitadas para los ciclos de IAC se muestran en la tabla 4.

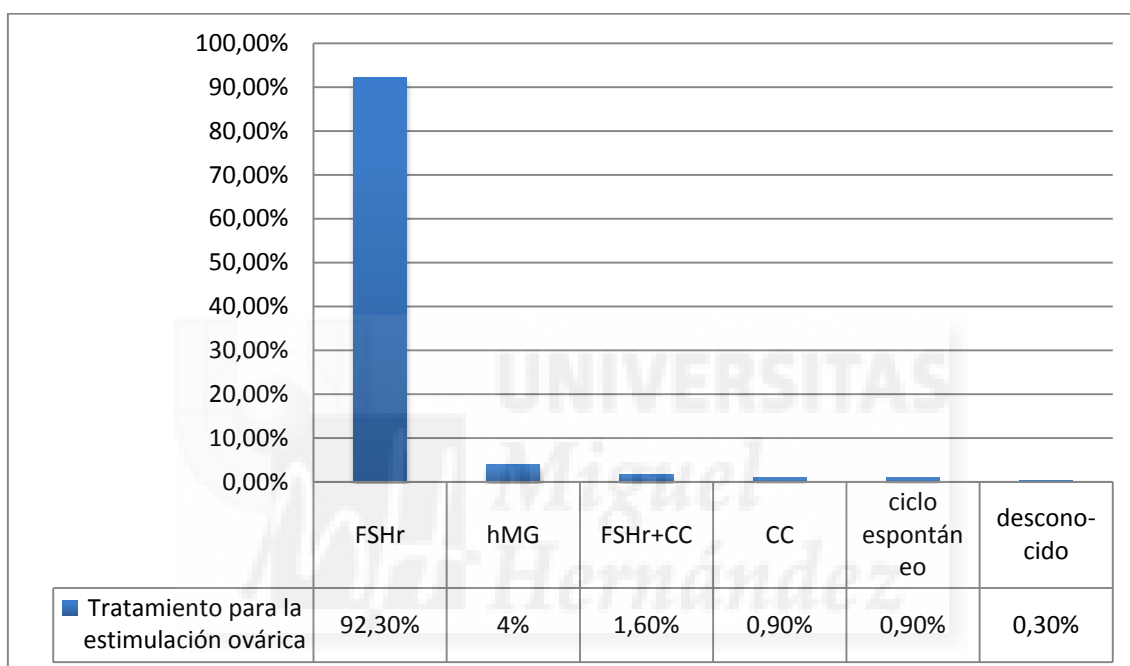
**Tabla 4: Características de las muestras seminales capacitadas para la IAC.**

Características seminales	Media
Volumen eyaculado	$3,15 \pm 2,78$ ml
Concentración espermática	$65,90 \pm 54,91$ mill/ml
Motilidad progresiva	$30,19 \pm 13,25$ %
REM (postcapacitación)	$7,9 \pm 8,43$ mill

REM: Recuento de espermatozoides móviles.

En el 83,9% de los ciclos se utilizó la técnica de gradientes de densidad para la capacitación del semen, en el resto de casos las muestras fueron capacitadas mediante la técnica de swim-up.

Para la estimulación ovárica, en la mayoría de los ciclos (92,3%) se utilizaron gonadotropinas recombinantes (FSHr). En una minoría se usó hMG, citrato de clomifeno o FSHr asociada a citrato de clomifeno y sólo 4 ciclos (0,9%) se realizaron mediante ciclo espontáneo sin la asociación de tratamiento médico (Grafico 7).

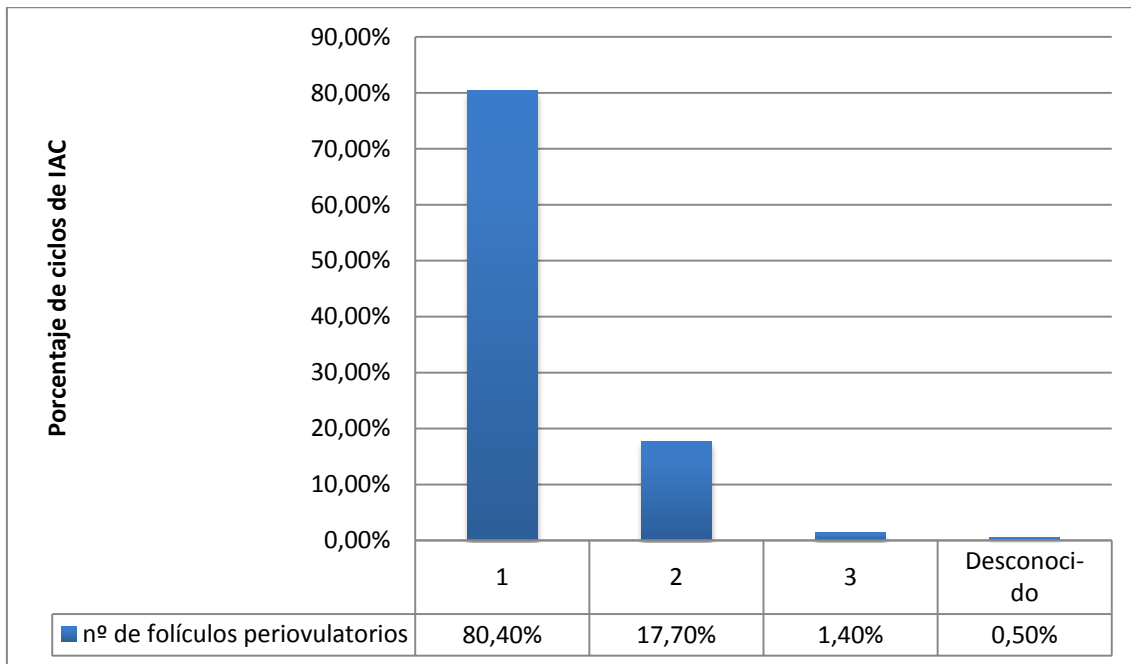


**Gráfico 7: Tipo de tratamiento empleado para la estimulación ovárica.**

FSHr: Folitropina recombinante. hMG: gonadotropina menopáusica humana. CC: citrato de clomifeno.

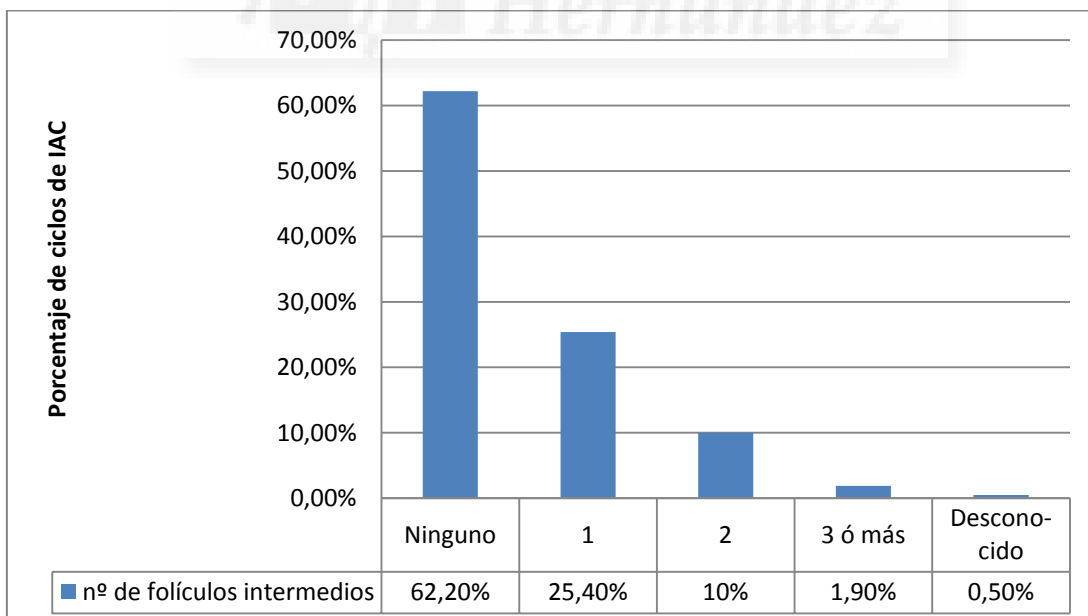
La dosis media total de gonadotropinas utilizada en los ciclos en los que éstas se emplearon fue de  $586,8 \pm 232,9$  UI, con una dosis media diaria de  $65,36 \pm 14,66$  UI.

La media de folículos periovulatorios ( $\geq 17$  mm) obtenidos por ciclo fue de  $1,19 \pm 0,46$  folículos. La distribución del número de folículos periovulatorios puede verse en el gráfico 8. Destaca que en el 80% de los ciclos la respuesta fue monofolicular (con un único folículo periovulatorio).



**Gráfico 8: Distribución de los ciclos de IAC en función del número de folículos periovulatorios.**  
 Nº: número. IAC: inseminación artificial conyugal.

La media de folículos intermedios fue  $0,52 \pm 0,78$  folículos. La distribución del número de folículos intermedios puede verse en el gráfico 9.

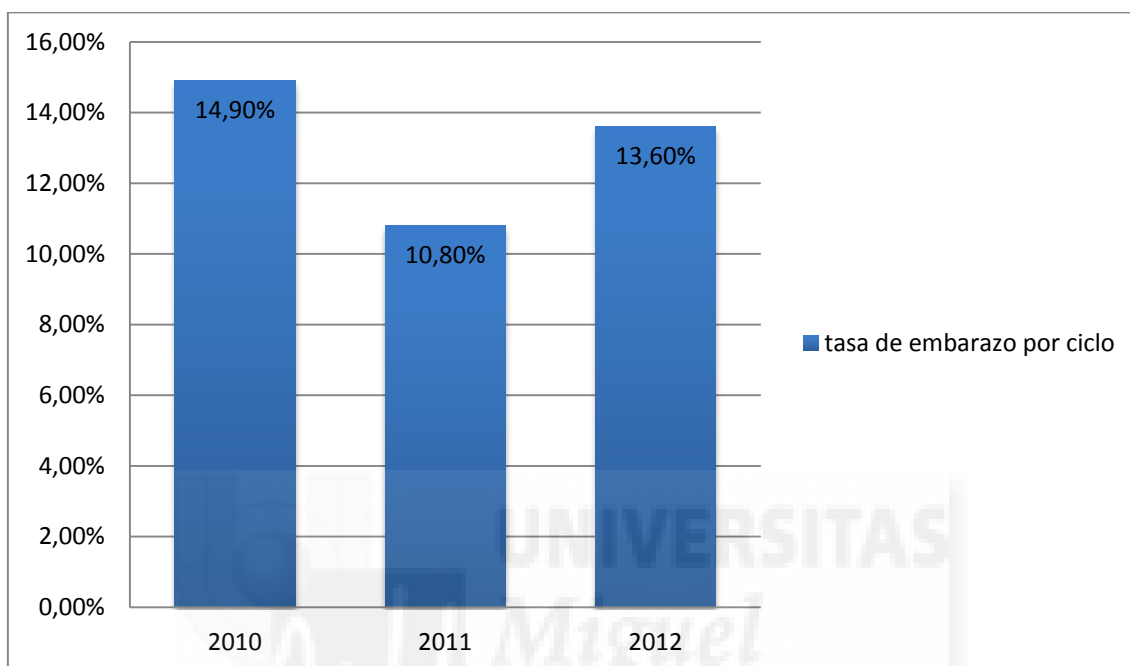


**Gráfico 9: Distribución de los ciclos de IAC en función del número de folículos intermedios.**  
 Nº: número. IAC: inseminación artificial conyugal.

La media de estradiol periovulatorio fue de  $345,93 \pm 200,83$  pg/ml.

#### 4. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES RESULTADO.

Se consiguieron un total de 55 embarazos, con una tasa global de embarazo por ciclo de 12,8%. En el gráfico 10, se muestra la tasa global de embarazo en función del año.



**Gráfico 10:** Distribución de la tasa de embarazo por ciclo en función del año.

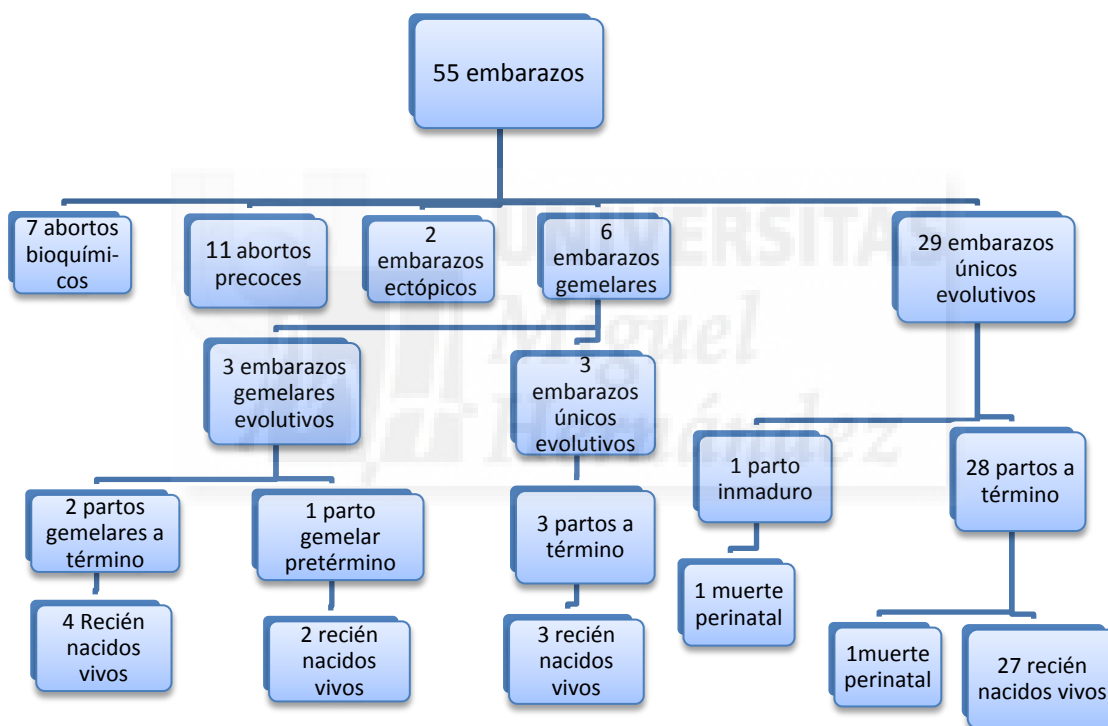
A continuación, en la tabla 5, se desglosa el total de embarazos diagnosticados mediante test de gestación positivo en orina, en función de la evolución posterior de éstos.

**Tabla 5:** Desglose del total de embarazos en función de la evolución posterior de éstos.

Tipo de gestación	Número de casos	Tasa sobre el total de ciclos	Tasa sobre el total de embarazos
Aborto bioquímico	7	1,6%	12,7%
Aborto precoz	11	2,6%	20%
Embarazo ectópico	2	0,5%	3,6%
Gestación evolutiva	35	8,2%	63,7%
<b>Total</b>	55	429 ciclos (12,8%)	55 embarazos (100%)

Tras el diagnóstico de embarazo, en la primera ecografía se detectó un solo embrión en el 72,72% de las gestaciones (40 casos), lo que supone un 9,3% de tasa de embarazo único en primera ecografía por ciclo. En el 10,9 % de las gestaciones (6 casos) se detectaron 2 embriones, con una tasa de embarazo gemelar en la primera ecografía por ciclo del 1,4 %. De estas 6 gestaciones gemelares, 3 se transformaron en únicas durante el primer trimestre. No se detectaron 3 o más embriones en ninguna gestación.

En el diagrama de flujo 1 se muestra la evolución posterior del total de embarazos diagnosticados en muestra de orina.



**Diagrama de flujo 1: Evolución posterior de los embarazos diagnosticados.**

De todos los embarazos, un total de 33 llegaron a término (el 60% de todos los embarazos con test positivo en orina y el 94,3% de todas las gestaciones evolutivas), lo que supone una tasa de embarazo a término por ciclo de 7,7%. De todos los embarazos a término, 2 fueron gemelares (3,6 % de todos los embarazos diagnosticados), lo que supone una tasa de embarazo gemelar a término por ciclo del 0,4 %.



Además de estos partos, tuvimos un parto pretérmino en una gestación gemelar bicorial biamniótica por corioamnionitis tras rotura prematura de membranas del primer gemelo en semana 32 y un parto inmaduro en una gestación única por desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta a las 28 semanas tras rotura prematura de membranas en la 22.

En cuanto al número de recién nacido, obtuvimos un total de 36 recién nacidos vivos en casa (8,3% del total de los ciclos) y 2 muertes perinatales intrahospitalarias. Una de ellas correspondió al feto inmaduro, que falleció a los 9 días de vida por un trombo Aorto-cava, y otra a un neonato que falleció a las pocas horas de vida tras una distocia de hombros por macrosomía fetal en una gestante diabética y en cuya autopsia se diagnosticó una cardiopatía fetal asociada.

## 5. RELACIÓN ENTRE VARIABLES PREDICTIVAS Y VARIABLES RESULTADO.

### 5.1 ANÁLISIS DE LAS VARIABLES PREDICTIVAS DE EMBARAZO DEPENDIENTES DE LA PAREJA.

- **Edad:** la media de edad de las mujeres en los ciclos en los que se consiguió embarazo fue de  $34,02 \pm 3,72$  años frente a  $35,34 \pm 4,39$  años en las que no se consiguió, siendo una diferencia estadísticamente significativa ( $p= 0,034$ ).

De otro modo, en el 17,2% de los ciclos que se realizaron en mujeres < 35 años el resultado de test de embarazo en orina fue positivo, frente a un 9,8% en los ciclos en mujeres  $\geq 35$  años (Tabla 6), siendo las diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0,024$ ).

**Tabla 6: Tasa de embarazo por ciclo según el grupo de edad de la mujer.**

Edad de las mujeres por ciclo	No embarazo		Embarazo	
	N	%	N	%
< 35 años	144	82,8 %	30	<b>17,2 %</b>
≥ 35 años	230	90,2 %	25	<b>9,8 %</b>
<b>Total de ciclos</b>	374	87,2 %	55	12,8%

Tabla de contingencia. Valores de significancia obtenidos mediante Chi Cuadrado para la comparación de variables cualitativas,  $p=0,024$ .

N: número de ciclos absoluto.

La edad media de los varones en los ciclos en los que se obtuvo embarazo fue de  $34,58 \pm 5,23$  años y en los ciclos en los que no se obtuvo de  $36,12 \pm 5,01$  años, siendo las diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,038$ ).

De otro modo, en el 15,5% de los ciclos que se realizaron en varones < 35 años el resultado de test de embarazo en orina fue positivo, frente al 11% en los ciclos en varones ≥ 35 años (Tabla 7); pero las diferencias no alcanzaron significación estadística.

**Tabla 7: Tasa de embarazo por ciclo en función del grupo de edad del varón**

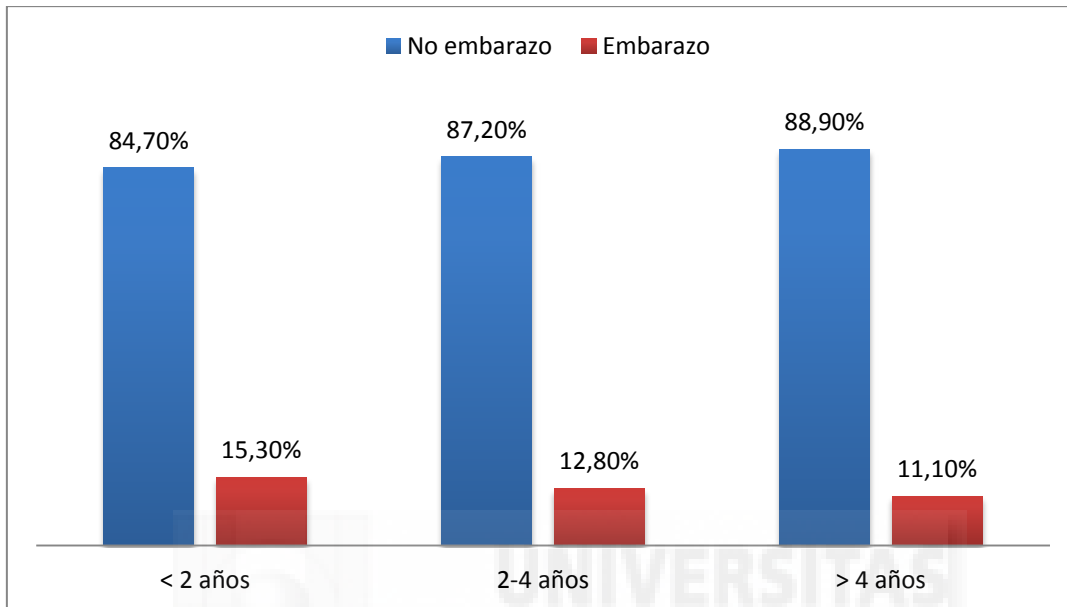
Edad de los varones por ciclo	No embarazo		Embarazo	
	N	%	N	%
< 35 años	147	84,5 %	27	<b>15,5 %</b>
≥ 35 años	227	89,0 %	28	<b>11 %</b>
<b>Total de ciclos</b>	374	87,2 %	55	12,8%

Tabla de contingencia. Valores no estadísticamente significativos obtenidos mediante Chi Cuadrado para la comparación de variables cualitativas,  $p \geq 0,05$ .

N: número de ciclos absoluto.

- **Duración de esterilidad:** la duración media de la esterilidad analizada en los ciclos en los que se consiguió embarazo fue de  $2,64 \pm 1,2$  años, frente a  $2,94 \pm 1,63$  años en los que no se consiguió, no existiendo diferencias estadísticamente significativas.

Si la duración de esterilidad la clasificamos por grupos (menor de 2 años, entre 2-4 años y mayor de 4 años) encontramos que la tasa de embarazo disminuyó conforme aumentan los años de esterilidad, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (Gráfico 11).



**Gráfico 11: Tasas de embarazo por ciclo en función de la duración de la esterilidad.** Valores no estadísticamente significativos obtenidos mediante Chi Cuadrado para la comparación de variables cualitativas,  $p \geq 0,05$ .

- **Niveles FSH basales:** la media de FSH basal en los ciclos en los que se consiguió embarazo fue de  $5,76 \pm 1,8$  UI/ml frente a  $6,94 \pm 3,64$  UI/ml en los que no se consiguió, siendo las diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,018$ ).

Si estratificamos los niveles de FSH basales en función del valor a partir del cual se debe valorar que estamos ante una paciente con baja reserva ovárica (10 UI/ml), también encontramos diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,01$ ). Como se muestra en la tabla 8, sólo el 1,9% de las pacientes con FSH basal  $\geq 10$  UI/ml en el estudio de esterilidad consiguieron embarazo con la IAC.

Tabla 8: Relación entre los niveles de FSH y la tasa embarazo por ciclo.

Niveles FSH basales	No embarazo		Embarazo	
	N	%	N	%
< 10 UI/ml	321	85,6 %	54	<b>14,4 %</b>
≥ 10 UI/ml	53	98,1 %	1	<b>1,9 %</b>
<b>Total de ciclos</b>	374	87,2 %	55	12,8%

Tabla de contingencia. Valores de significancia obtenidos mediante Chi Cuadrado para la comparación de variables cualitativas,  $p=0,01$ .

FSH: hormona foliculo estimulante. N: número de ciclos absoluto.

- **Niveles de Estradiol basal:** la media de estradiol basal en los ciclos en los que se obtuvo embarazo fue de  $46,44 \pm 20,66$  pg/ml, frente a  $47,25 \pm 27,75$  pg/ml en los que no se obtuvo, no existiendo diferencias estadísticamente significativas. Tampoco las encontramos si dividimos los niveles de estradiol basal en  $< o \geq 65$  pg/ml (Tabla 9).

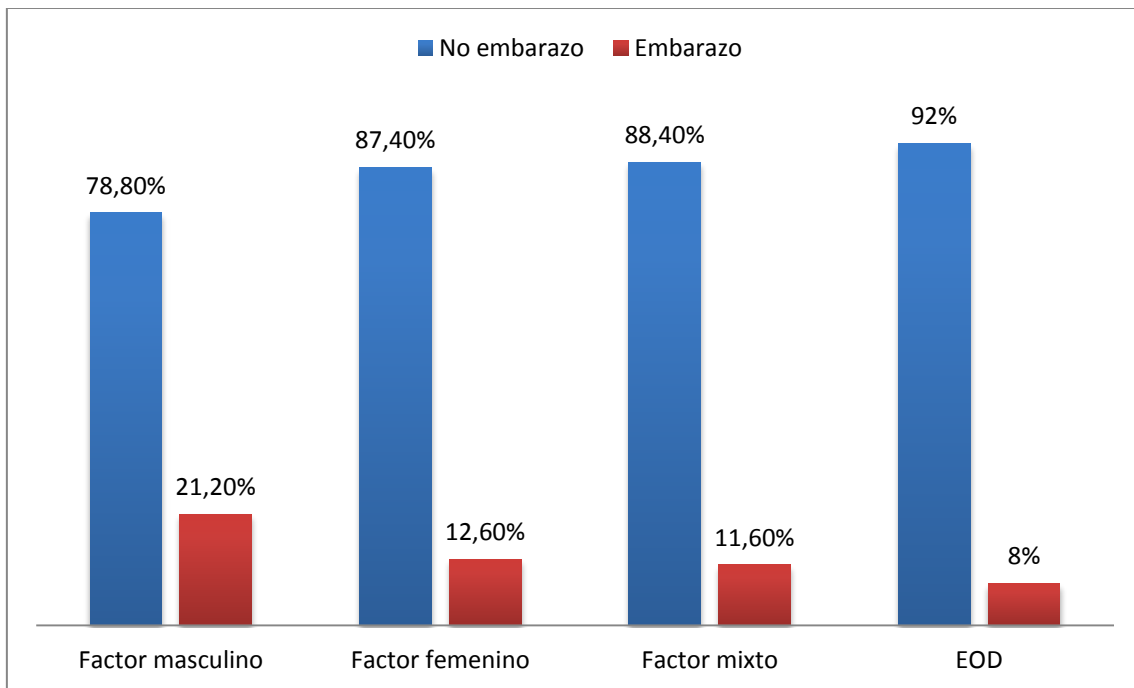
Tabla 9: Relación entre los niveles de estradiol y la tasa de embarazo por ciclo.

Niveles E2 basales	No embarazo		Embarazo	
	N	%	N	%
< 65 pg/ml	302	86,5 %	47	<b>13,5 %</b>
≥ 65 pg/ml	72	90 %	8	<b>10 %</b>
<b>Total de ciclos</b>	374	87,2 %	55	12,8%

Tabla de contingencia. Valores no estadísticamente significativos obtenidos mediante Chi Cuadrado para la comparación de variables cualitativas,  $p \geq 0,05$ .

E2: estradiol. N: número de ciclos absoluto.

- **Factores y causas de esterilidad:** no existieron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de embarazo por ciclo entre las distintas causas de esterilidad, aunque el peor pronóstico lo tiene la EOD (Gráfico 12).



**Gráfico 12: Tasa de embarazo por ciclo en función de la causa de esterilidad.** Valores no estadísticamente significativos obtenidos mediante Chi Cuadrado para la comparación de variables cualitativas,  $p \geq 0,05$ .

EOD: esterilidad de origen desconocido.

A) Factor femenino de esterilidad.

- El *factor uterino* no mostró una relación significativa con la consecución de embarazo (Tabla 10).

**Tabla 10: Relación entre la tasa de embarazo por ciclo y el factor uterino.**

Factor uterino	No embarazo		Embarazo	
	N	%	N	%
<b>Ausente</b>	305	86,4 %	48	<b>13,6 %</b>
<b>Presente</b>	69	90,8 %	7	<b>9,2 %</b>
<b>Total de ciclos</b>	374	87,2 %	55	12,8%

Tabla de contingencia. Valores no estadísticamente significativos obtenidos mediante Chi Cuadrado para la comparación de variables cualitativas,  $p \geq 0,05$ .

N: número de ciclos absoluto.

Si analizamos de forma independiente la presencia de miomas o pólipos en función de la consecución de embarazo o no, tampoco encontramos diferencias estadísticamente

significativas, aunque su presencia disminuiría la tasa de embarazo por ciclo (Tablas 11 y 12).

**Tabla 11: Tasas de embarazo por ciclo en función de la presencia o no de miomas.**

<b>Miomas</b>	<b>No embarazo</b>		<b>Embarazo</b>	
	N	%	N	%
<b>Ausentes</b>	339	86,5 %	53	<b>13,5 %</b>
<b>Presentes</b>	35	94,6 %	2	<b>5,4 %</b>
<b>Total de ciclos</b>	374	87,2 %	55	12,8%

Tabla de contingencia. Valores no estadísticamente significativos obtenidos mediante Chi Cuadrado para la comparación de variables cualitativas,  $p \geq 0,05$ .

N: número de ciclos absoluto.

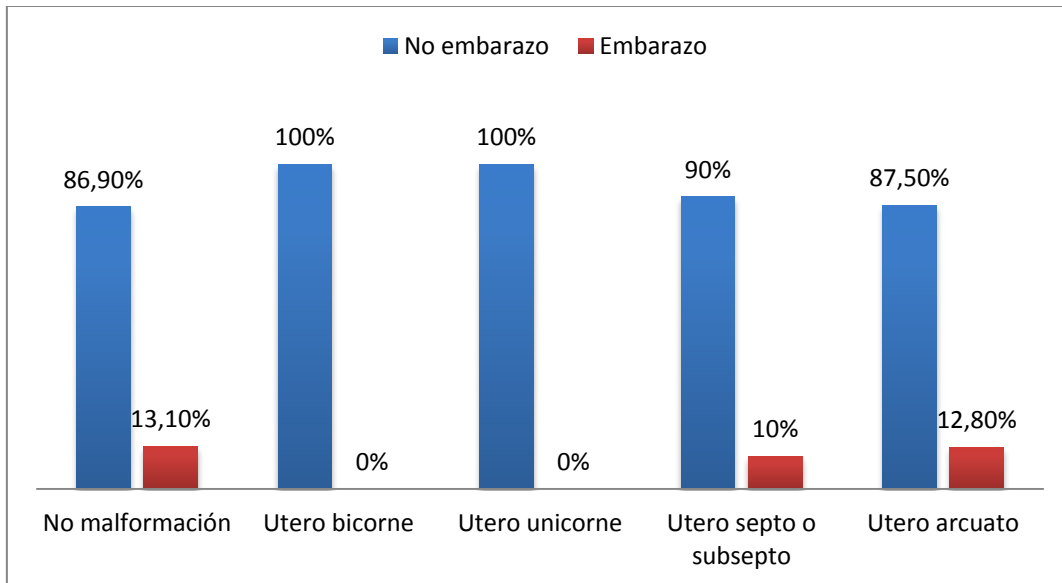
**Tabla 12: Tasa de embarazo por ciclo en función de la presencia o no de pólipos.**

<b>Pólipos</b>	<b>No embarazo</b>		<b>Embarazo</b>	
	N	%	N	%
<b>Ausentes</b>	350	87,1 %	52	<b>12,9 %</b>
<b>Presentes</b>	24	88,9 %	3	<b>11,1 %</b>
<b>Total de ciclos</b>	374	87,2 %	55	12,8%

Tabla de contingencia. Valores no estadísticamente significativos obtenidos mediante Chi Cuadrado para la comparación de variables cualitativas,  $p \geq 0,05$ .

N: número de ciclos absoluto.

Lo mismo ocurrió con las malformaciones uterinas, y sus diferentes subtipos, en las que las diferencias no fueron estadísticamente significativas (Gráfico 13).



**Gráfico 13: Tasa de embarazo por ciclo en función de la malformación uterina.** Valores no estadísticamente significativos obtenidos mediante Chi Cuadrado para la comparación de variables cualitativas,  $p \geq 0,05$ .

- El *factor tuboperitoneal* no presenta diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la consecución o no de embarazo, con una tasa de embarazo por ciclo de 13% en las que presentan patología tubárica, frente al 12,8% en las que no la presentan.
- En el *factor ovárico funcional*, hubo diferencias estadísticamente significativas en la consecución de embarazo. Las mujeres diagnosticadas de SOP presentaron la mejor tasa de embarazo, superior incluso a la de las pacientes sin factor ovárico funcional, mientras que aquellas con sospecha de baja reserva ovárica fueron las que presentaron menor tasa de embarazo. Ambas diferencias son estadísticamente significativas ( $p = 0,013$ ) (Tabla 13).

Tabla 13: Relación entre el factor ovárico funcional y la tasa de embarazo por ciclo.

Factor ovárico funcional	No embarazo		Embarazo	
	N	%	N	%
Ausente	200	84,7 %	36	<b>15,3 %</b>
SOP	35	77,8 %	10	<b>22,2 %</b>
Baja reserva ovárica	97	94,2 %	6	<b>5,8 %</b>
Otras causas de disfunción ovulatoria	42	93,3 %	3	<b>6,7 %</b>
<b>Total de ciclos</b>	374	87,2 %	55	12,8%

Tabla de contingencia. Valores de significancia obtenidos mediante Chi Cuadrado para la comparación de variables cualitativas,  $p=0,013$ .

SOP: síndrome de ovario poliquístico. N: número de ciclos absoluto.

- *Factor ovárico orgánico*: en los ciclos realizados a pacientes con endometriosis, no existieron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de embarazo frente a las que no la padecían (Tabla 14).

Tabla 14: Tasa de embarazo por ciclo en función de la presencia o no de endometriosis.

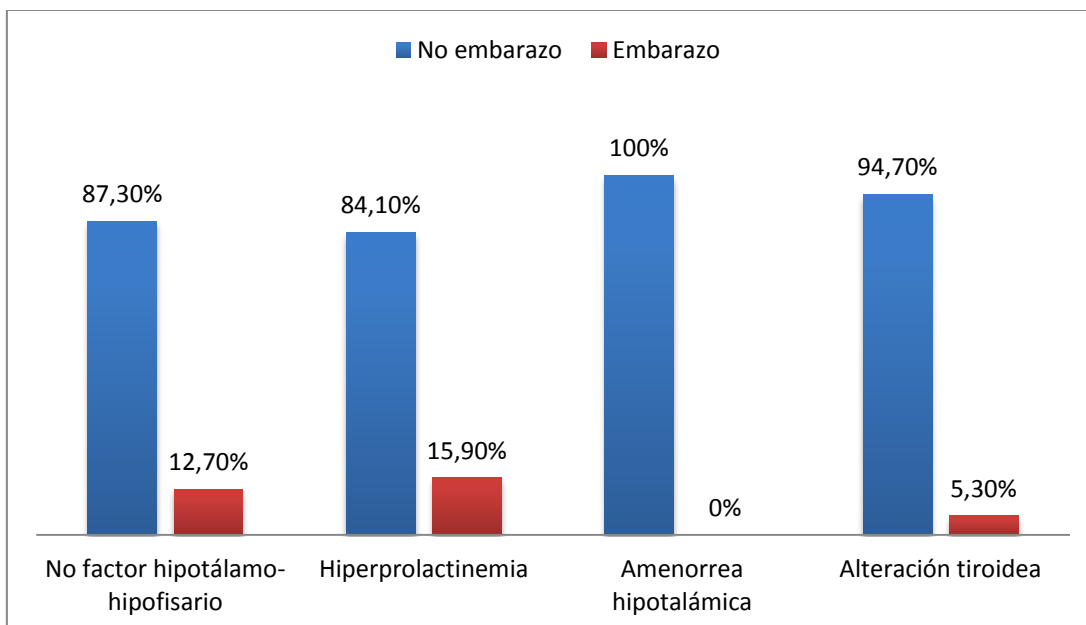
Endometriosis	No embarazo		Embarazo	
	N	%	N	%
Ausente	325	86,4 %	51	<b>13,6 %</b>
Presente	49	92,5 %	4	<b>7,5 %</b>
<b>Total de ciclos</b>	374	87,2 %	55	12,8 %

Tabla de contingencia. Valores no estadísticamente significativos obtenidos mediante Chi Cuadrado para la comparación de variables cualitativas,  $p \geq 0,05$ .

N: número de ciclos absoluto.

- En cuanto al *factor hipotálamo-hipofisario*, tampoco hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la consecución de embarazo en los ciclos de inseminación (Gráfico 14).





**Gráfico 14: Tasa de embarazo por ciclo en función del factor hipotálamo-hipofisario.** Valores no estadísticamente significativos obtenidos mediante Chi Cuadrado para la comparación de variables cualitativas,  $p \geq 0,05$ .

- En relación a la *esterilidad de origen desconocido (EOD)*, observamos que la tasa de embarazo es menor en los ciclos de parejas con diagnóstico de EOD que en el resto de ciclos, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (Tabla 15).

**Tabla 15: Tasa de embarazo por ciclo en función de la presencia de EOD.**

EOD	No embarazo		Embarazo	
	N	%	N	%
<b>EOD</b>	23	92 %	2	<b>8 %</b>
<b>No EOD</b>	351	86,9 %	53	<b>13,1 %</b>
<b>Total de ciclos</b>	374	87,2 %	55	12,8 %

Tabla de contingencia. Valores no estadísticamente significativos obtenidos mediante Chi Cuadrado para la comparación de variables cualitativas,  $p \geq 0,05$ .

EOD: esterilidad de origen desconocido. N: número de ciclos absoluto.

#### B) Causa masculina de esterilidad.

La relación entre el factor masculino y la consecución o no de embarazo en los ciclos de IAC se muestra en la tabla 16. No existieron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 16: Tasa de embarazo por ciclo en función de la presencia o no de factor masculino.

Factor masculino	No embarazo		Embarazo	
	N	%	N	%
Ausente	131	87,9 %	18	<b>12,1 %</b>
Presente	243	86,8 %	37	<b>13,2 %</b>
<b>Total de ciclos</b>	374	87,2 %	55	12,8%

Tabla de contingencia. Valores no estadísticamente significativos obtenidos mediante Chi Cuadrado para la comparación de variables cualitativas,  $p \geq 0,05$ . N: número de ciclos absoluto.

## 5.2 ANÁLISIS DE LAS VARIABLES PREDICTIVAS DE EMBARAZO EN EL CICLO DE IAC.

- Concentración de espermatozoides en la muestra seminal previo a la capacitación para IAC: la concentración media en los ciclos en los que se consiguió embarazo fue de  $66,41 \pm 47,66$  mill/ml frente a  $65,83 \pm 55,95$  mill/ml en los que no se consiguió, no mostrando diferencias estadísticamente significativas. Si estratificamos la concentración basándonos en los valores normales o anormales de la OMS 2010, observamos en la tabla 17 que no existieron tampoco diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 17: Tasa de embarazo por ciclo en función de la concentración espermática en la muestra seminal previa a la capacitación para IAC.

Concentración espermática	No embarazo		Embarazo	
	N	%	N	%
< 15 mill/ml	47	87 %	7	<b>13 %</b>
$\geq 15$ mill/ml	327	87,2 %	48	<b>12,8 %</b>
<b>Total de ciclos</b>	374	87,2 %	55	12,8%

Tabla de contingencia. Valores no estadísticamente significativos obtenidos mediante Chi Cuadrado para la comparación de variables cualitativas,  $p \geq 0,05$ . N: número de ciclos absoluto.

- Porcentaje de espermatozoides con motilidad progresiva previo a la capacitación: el porcentaje medio de espermatozoides móviles progresivos en la muestra seminal de los ciclos en los que se obtuvo embarazo fue de  $32,89 \pm 11,76$  % frente a  $29,80 \pm 13,42$

% en los que no. Las diferencias entre estas medias no fueron estadísticamente significativas. Si clasificamos el porcentaje de espermatozoides móviles progresivos en función de los parámetros de la OMS y lo comparamos con la consecución o no de embarazo observamos en la tabla 18 que no existieron diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 18: Tasa de embarazo por ciclo en función del porcentaje de motilidad progresiva previo a la capacitación para IAC.**

<b>Motilidad progresiva</b>	<b>No embarazo</b>		<b>Embarazo</b>	
	N	%	N	%
< 32%	205	88 %	28	<b>12 %</b>
Igual o > 32%	169	86,2 %	27	<b>13,8 %</b>
<b>Total de ciclos</b>	374	87,2 %	55	12,8%

Tabla de contingencia. Valores no estadísticamente significativos obtenidos mediante Chi Cuadrado para la comparación de variables cualitativas,  $p \geq 0,05$ . N: número de ciclos absoluto.

- **Porcentaje de espermatozoides normales:** el porcentaje medio de espermatozoides normales fue de  $12,6 \pm 8,96$  % en los ciclos en los que se consiguió embarazo frente a  $12,1 \pm 8,55$  % en los que no, sin existir diferencias estadísticamente significativas. Si agrupamos los valores de porcentaje en función de los criterios de la OMS 2010 ( $< 4$  % y  $\geq 4$  %) y estudiamos su relación con la consecución o no de embarazo, observamos en la tabla 19 que las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas.

**Tabla 19: Tasa de embarazo por ciclo en función del porcentaje de espermatozoides normales.**

<b>Espermatozoides normales (%)</b>	<b>No embarazo</b>		<b>Embarazo</b>	
	N	%	N	%
< 4%	38	95 %	2	<b>5 %</b>
$\geq 4$ %	336	86,4 %	53	<b>13,6 %</b>
<b>Total de ciclos</b>	374	87,2 %	55	12,8%

Tabla de contingencia. Valores no estadísticamente significativos obtenidos mediante Chi Cuadrado para la comparación de variables cualitativas,  $p \geq 0,05$ . N: número de ciclos absoluto.

- **Recuento de espermatozoides móviles:** el REM medio en los ciclos en los que se consiguió embarazo fue de  $6,86 \pm 5,6$  mill frente a  $8,1 \pm 8,7$  mill en los que no. Estas medias no mostraron diferencias estadísticamente significativas. Si clasificamos los valores del REM en  $< 2$  mill ó  $\geq 2$  mill y lo relacionamos con la consecución o no de embarazo, obtuvimos diferencias pero no fueron estadísticamente significativas (Tabla 20).

Tabla 20: Tasa de embarazo por ciclo en función del REM.

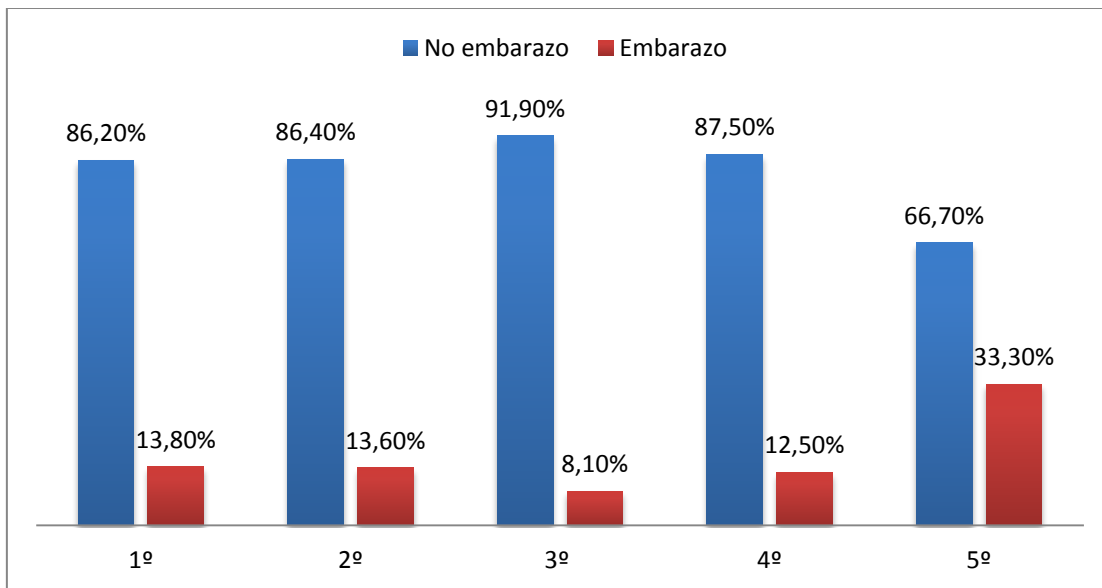
REM	No embarazo		Embarazo	
	N	%	N	%
< 2 mill	108	90,8 %	11	<b>9,2 %</b>
$\geq 2$ mill	266	85,8 %	44	<b>14,2 %</b>
<b>Total de ciclos</b>	374	87,2 %	55	12,8%

Tabla de contingencia. Valores no estadísticamente significativos obtenidos mediante Chi Cuadrado para la comparación de variables cualitativas,  $p \geq 0,05$ .

REM: recuento de espermatozoides móviles. N: número de ciclos absoluto.

- **Técnica de capacitación:** en cuanto al tipo de capacitación espermática utilizada, en los ciclos en los que se capacitó el semen mediante gradientes de densidad se obtuvo embarazo en 45 ciclos (tasa de embarazo del 12,5%) y en los que se utilizó swim-up se obtuvo en 10 ciclos (tasa de embarazo 14,5%), no habiendo diferencias estadísticamente significativas.

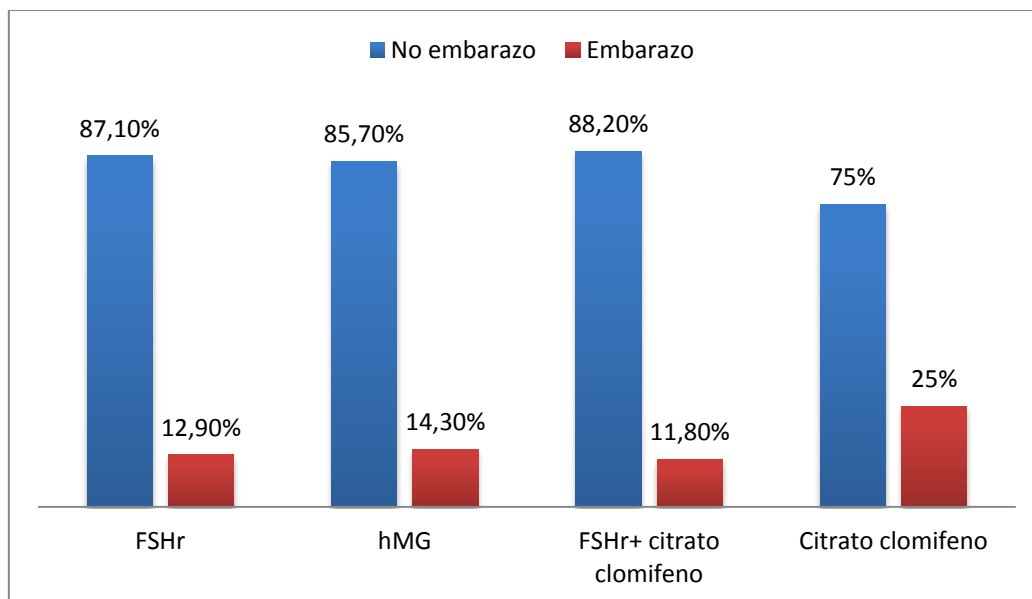
- **Número de ciclo:** la relación entre el número de ciclos realizados y la consecución o no de embarazo se muestra en el siguiente gráfico, no existiendo diferencias estadísticamente significativas (Gráfico 15).



**Gráfico 15: Tasa de embarazo por ciclo en función del número de ciclo de IAC.** Valores no estadísticamente significativos obtenidos mediante Chi Cuadrado para la comparación de variables cualitativas,  $p \geq 0,05$ .

IAC: inseminación artificial conyugal.

- **Tipo de tratamiento utilizado para la estimulación:** los ciclos inducidos con sólo citrato de clomifeno fueron los que presentaron mejores resultados en el ciclo de IAC aunque no existieron diferencias estadísticamente significativas en función del tipo de tratamiento empleado (Gráfico 16). Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas si comparamos el uso de cualquier tipo de estimulación ovárica con el ciclo espontáneo; no se logrón ningún embarazo en este último grupo (Tabla 21).



**Gráfico 16: Tasa de embarazo por ciclo en función del tipo de tratamiento utilizado para la estimulación.** Valores no estadísticamente significativos obtenidos mediante Chi Cuadrado para la comparación de variables cualitativas,  $p \geq 0,05$ . FSHr: Folitropina recombinante. hMG: gonadotropina menopáusica humana.

**Tabla 21: Tasa de embarazo por ciclo en función de si el ciclo fue espontáneo o inducido.**

Tipo de ciclo	No embarazo		Embarazo	
	N	%	N	%
<b>Ciclo espontáneo</b>	4	100 %	0	<b>0 %</b>
<b>Ciclo inducido</b>	370	87,1 %	55	<b>12,9 %</b>
<b>Total de ciclos</b>	374	87,2 %	55	12,8%

Tabla de contingencia. Valores no estadísticamente significativos obtenidos mediante Chi Cuadrado para la comparación de variables cualitativas,  $p \geq 0,05$ .

N: número de ciclos absoluto.

- **Dosis total de gonadotropinas:** la dosis media total de gonadotropinas utilizada en los ciclos estimulados con éstas en los que se consiguió embarazo fue de  $573,70 \pm 220,48$  UI frente a  $586,48 \pm 235,88$  UI en los que no, sin existir diferencias estadísticamente significativas.

- **Número de folículos periovulatorios:** el número medio de folículos periovulatorios en los ciclos en los que se consiguió embarazo fue de  $1,35 \pm 0,55$  folículos, frente a

1,17 ± 0,44 folículos en los que no, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0,008$ ).

De otro modo, en la tabla 22 se muestran las diferencias significativas cuando se compararon los ciclos en los que se obtuvo 1 folículo periovulatorio con una tasa de gestación del 11%, frente a los ciclos en los que se obtuvieron 2 ó 3 folículos, con una tasa de gestación del 20,7% ( $p= 0,019$ ).

**Tabla 22: Tasa de embarazo por ciclo en función del número de folículos periovulatorios.**

Nº de folículos periovulatorios	No embarazo		Embarazo	
	N	%	N	%
<b>1 folículo</b>	306	89 %	38	<b>11 %</b>
<b>2 ó 3 folículos</b>	65	79,3 %	17	<b>20,7 %</b>
<b>Total de ciclos</b>	371	87,2 %	55	12,8%

Tabla de contingencia. Valores de significancia obtenidos mediante Chi Cuadrado para la comparación de variables cualitativas,  $p= 0,019$ .

N: número de ciclos absoluto.

Si analizamos la relación entre el **número de folículos intermedios** (de entre 14-16.9 mm) obtenidos en los ciclos y la consecución o no de embarazo, obtenemos que si el número de folículos intermedios era de 0 ó 1 se consiguió embarazo en 50 ciclos (tasa de embarazo del 13,3%), mientras que si el número de folículos intermedios era de 2 o más se consiguió embarazo en 5 ciclos (tasa de embarazo del 9,8%), no existiendo diferencias estadísticamente significativas.

- **Estradiol periovulatorio:** la media del E2 periovulatorio en los ciclos en los que se consiguió embarazo fue de 373,53 ± 194,32 pg/ml frente a 340,06 ± 202,37 pg/ml en los que no, sin diferencias estadísticamente significativas.

- **Horas desde la inducción de la ovulación a la IAC:** si analizamos el tiempo transcurrido entre la administración del inductor de la ovulación (hCGr) y la realización de la IAC, se observó que con intervalos < 30 horas se consiguieron 21 embarazos (tasa de embarazo del 13,5%), frente a 34 embarazos en los ciclos con intervalos ≥ 30 horas

(tasa de embarazo del 12,5%), no existiendo diferencias estadísticamente significativas.

### **5.3 ANÁLISIS DE LAS VARIABLES PREDICTIVAS DE EMBARAZO A TÉRMINO.**

Cuando la variable resultado analizada es el total de embarazos llegados a término no obtenemos diferencias estadísticamente significativas, ni siquiera en las variables que fueron significativas en el apartado anterior.

### **5.4 ANÁLISIS DE LAS VARIABLES PREDICTIVAS DE ABORTO.**

Aquí presentamos el análisis de la posible relación entre la finalización del embarazo en aborto o no con la edad de la mujer, la edad del varón, el factor autoinmune, el factor uterino y el factor masculino en los 55 ciclos (12,8%) en los que se consiguió embarazo.

- **Edad de la mujer:** la edad media de las mujeres que consiguieron una gestación que no finalizó en aborto fue de  $35,24 \pm 4,32$  años frente a  $33,78 \pm 4,46$  años en las mujeres en las que el embarazo finalizó en aborto, no existiendo diferencias estadísticamente significativas.

- **Edad del varón:** la edad media de los varones que consiguieron una gestación que no finalizó en aborto fue de  $35 \pm 4,55$  años frente a  $34,39 \pm 6,68$  años en los que el embarazo finalizó en aborto, no existiendo diferencias estadísticamente significativas.

- **Factor autoinmune:** la tasa de aborto entre las pacientes que quedaron gestantes y estaban diagnosticadas de factor autoinmune fue del 70% frente al 24,4% entre las que no tenían trastorno inmune, siendo las diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0,005$ ). Los resultados se muestran en la tabla 23.



Tabla 23: Tasa de aborto en función del diagnóstico o no de factor autoinmune.

Factor autoinmune	No aborto		Aborto	
	N	%	N	%
<b>Ausente</b>	34	75,6 %	11	<b>24,4 %</b>
<b>Presente</b>	3	30 %	7	<b>70 %</b>
<b>Total de embarazos</b>	37	67,3 %	18	32,7 %

Tabla de contingencia. Valores de significancia obtenidos mediante Chi Cuadrado para la comparación de variables cualitativas,  $p=0,005$ .

N: número de ciclos absoluto.

- **Factor uterino:** no existieron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de abortos en función de si presentaban o no factor uterino (incluyendo miomas, pólipos, sinequias o malformación) (Tabla 24).

Tabla 24: Tasa de aborto en función de la presencia o no de factor uterino.

Factor uterino	No aborto		Aborto	
	N	%	N	%
<b>Ausente</b>	32	66,7 %	16	<b>33,3 %</b>
<b>Presente</b>	5	71,4 %	2	<b>28,6 %</b>
<b>Total de embarazos</b>	37	67,3 %	18	32,7 %

Tabla de contingencia. Valores no estadísticamente significativos obtenidos mediante Chi Cuadrado para la comparación de variables cualitativas,  $p \geq 0,05$ .

N: número de ciclos absoluto.

- **Factor masculino:** tampoco existieron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de aborto en función de si presentaban o no factor masculino (Tabla 25).

Tabla 25: Tasa de aborto en función de la presencia o no de factor masculino.

Factor masculino	No aborto		Aborto	
	N	%	N	%
Ausente	13	72,2 %	5	<b>27,8 %</b>
Presente	24	64,9 %	13	<b>35,1 %</b>
<b>Total de embarazos</b>	37	67,3 %	18	32,7 %

Tabla de contingencia. Valores no estadísticamente significativos obtenidos mediante Chi Cuadrado para la comparación de variables cualitativas,  $p \geq 0,05$ .

N: número de ciclos absoluto.

## 5.5 ANÁLISIS DE LAS VARIABLES PREDICTIVAS DE EMBARAZO ECTÓPICO.

Analizamos la relación del embarazo ectópico con la edad de la mujer, la presencia de endometriosis y el factor tubárico en los 55 ciclos (12,8%) en los que se consiguió embarazo.

- **Edad de la mujer:** la edad media de las mujeres en los ciclos en los que se diagnosticó un embarazo ectópico fue de  $33,5 \pm 0,70$  años frente a  $34,15 \pm 3,72$  años en los que la gestación no fue ectópica, sin diferencias estadísticamente significativas.

- **Endometriosis:** no existieron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de embarazo ectópico en función de si las pacientes habían sido diagnosticadas o no de endometriosis (Tabla 26).

Tabla 26: Tasa de embarazo ectópico en función del diagnóstico o no de endometriosis

Endometriosis	No embarazo ectópico		Embarazo ectópico	
	N	%	N	%
Ausente	49	96,1 %	2	<b>3,9 %</b>
Presente	4	100 %	0	<b>0 %</b>
<b>Total de embarazos</b>	53	96,4 %	2	3,6 %

Tabla de contingencia. Valores no estadísticamente significativos obtenidos mediante Chi Cuadrado para la comparación de variables cualitativas,  $p \geq 0,05$ . N: número de ciclos absoluto.

- **Factor tubárico:** existieron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de embarazo ectópico en función de si en las parejas se había diagnosticado factor tubárico o no ( $p= 0,002$ ) (Tabla 27).

**Tabla 27: Tasa de embarazo ectópico en función del diagnóstico o no de factor tubárico.**

Factor tubárico	No embarazo ectópico		Embarazo ectópico	
	N	%	N	%
<b>Ausente</b>	45	100 %	0	<b>0 %</b>
<b>Presente</b>	8	80 %	2	<b>20 %</b>
<b>Total de embarazos</b>	53	96,4 %	2	3,6 %

Tabla de contingencia. Valores de significancia obtenidos mediante Chi Cuadrado para la comparación de variables cualitativas,  $p= 0,002$ .

N: número de ciclos absoluto.

Si analizamos el factor tubárico según el tipo de alteración, observamos que en el 100 % de los embarazos ectópicos se había detectado una sub-permeabilidad tubárica uni o bilateral. Este porcentaje comparado con el resto de defectos tubáricos o la no presencia del mismo presentó diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0,001$ ) (Tabla 28).

**Tabla 28. Tasa de embarazo ectópico en función del tipo de alteración tubárica.**

Factor tubárico	No embarazo ectópico		Embarazo ectópico	
	N	%	N	%
<b>Ausente</b>	45	100 %	0	<b>0 %</b>
<b>Sub-permeabilidad tubárica uni o bilateral</b>	4	66,7 %	2	<b>33,3 %</b>
<b>Obstrucción unilateral</b>	4	100 %	0	<b>0 %</b>
<b>Total de embarazos</b>	53	96,4 %	2	3,6 %

Tabla de contingencia. Valores de significancia obtenidos mediante Chi Cuadrado para la comparación de variables cualitativas,  $p= 0,001$ .

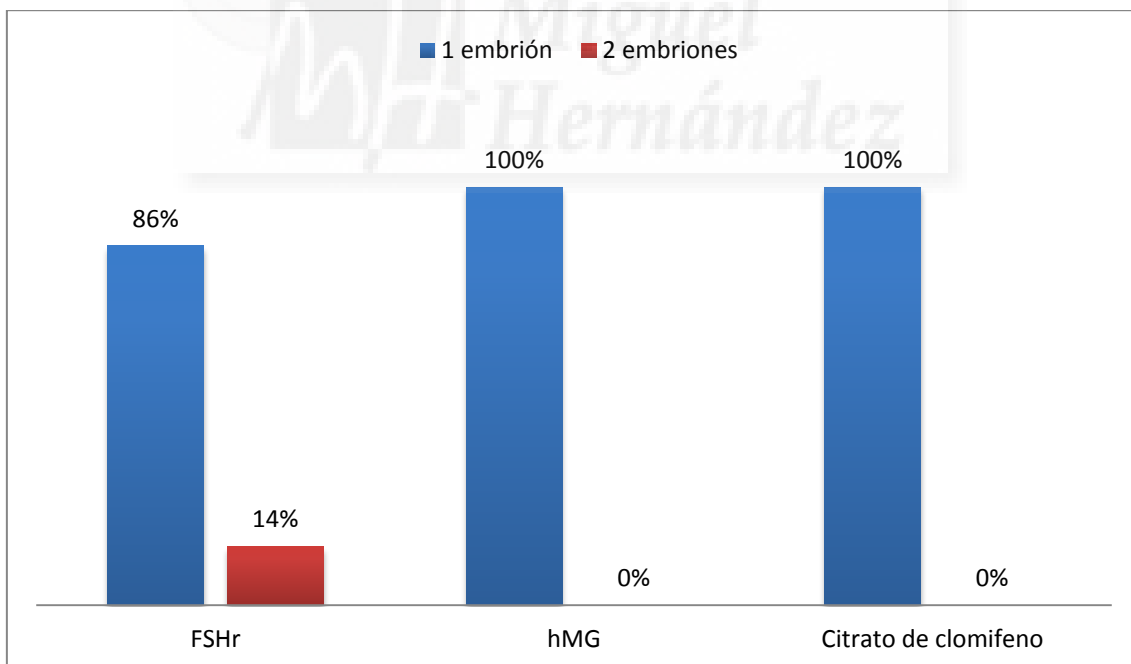
N: número de ciclos absoluto.

## 5.6 ANÁLISIS DE LAS VARIABLES PREDICTIVAS DEL NÚMERO DE EMBRIONES EN PRIMERA ECOGRAFÍA.

En este apartado analizamos la edad de las pacientes, el tipo de tratamiento empleado, la dosis total de gonadotropinas utilizadas en el ciclo estimulado, el número de folículos periovulatorios e intermedios y los niveles de E2 periovulatorio en los 46 ciclos (10,7%) en los que se objetivó al menos un embrión en la primera ecografía.

- **Edad de la mujer:** la edad media de las mujeres en los ciclos en los que se obtuvo un único embrión en la primera ecografía fue de  $34,23 \pm 3,82$  años frente a  $34,17 \pm 2,56$  años en los que se obtuvieron 2 embriones, no existiendo diferencias estadísticamente significativas.

- **Tipo de tratamiento:** la relación entre el fármaco utilizado para la estimulación ovárica y el número de embriones en la primera ecografía en los ciclos estimulados se presenta en el gráfico 17. El total de embarazos gemelares se observa en el grupo de tratamiento con FSHr, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.



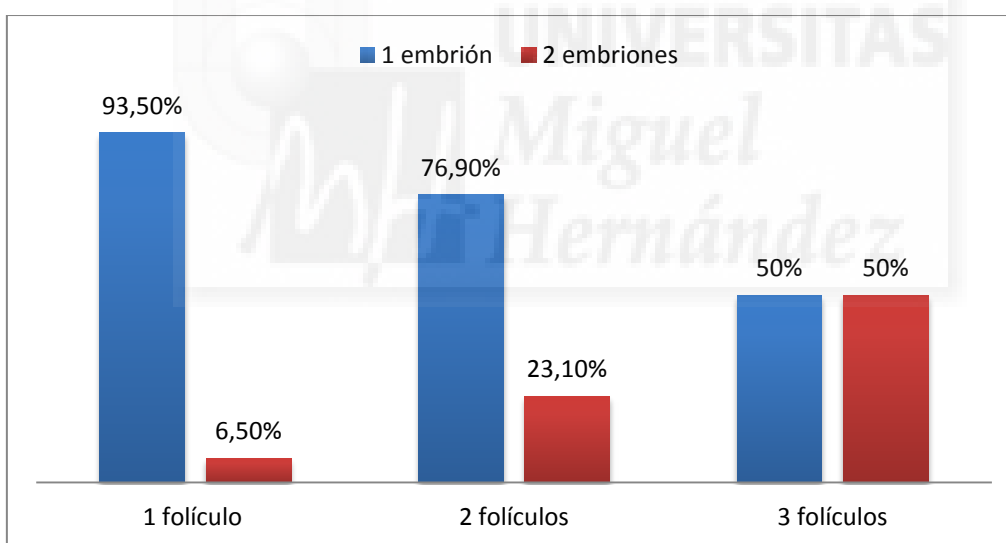
**Gráfico 17: Relación entre el nº de embriones en 1ª ecografía y el tratamiento utilizado.** Valores no estadísticamente significativos obtenidos mediante Chi Cuadrado para la comparación de variables cualitativas,  $p \geq 0,05$ .

FSHr: Folitropina recombinante. hMG: gonadotropina coriónica humana. Nº: número.

- **Dosis total de gonadotropinas:** la dosis media total de gonadotropinas utilizada en los ciclos en los que objetivó un embrión en la primera ecografía fue de  $534,74 \pm 164,71$  UI frente a  $841,67 \pm 369,34$  UI en los que se objetivó dos embriones, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0,001$ ).

- **Número de folículos periovulatorios:** la media de folículos periovulatorios en los ciclos en los que se detectó un único embrión en la primera ecografía fue de  $1,30 \pm 0,51$  frente a  $1,83 \pm 0,75$  en los que se detectaron 2 embriones, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0,032$ ).

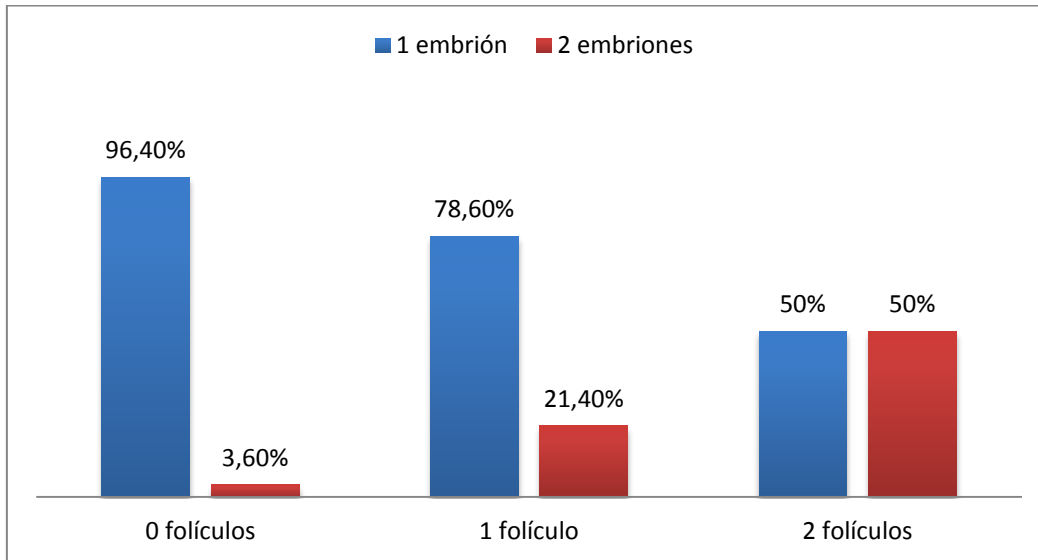
Al comparar el número de folículos periovulatorios en función de si se objetivaron uno o dos embriones en la primera ecografía, obtuvimos el gráfico 18, en el que se observa que a mayor número de folículos periovulatorios la tasa de embarazo gemelar aumenta, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.



**Gráfico 18: Relación entre el nº de embriones y el nº de folículos periovulatorios.** Valores no estadísticamente significativos obtenidos mediante Chi Cuadrado para la comparación de variables cualitativas,  $p \geq 0,05$ . N°: número.

- **Número de folículo intermedios:** la media de folículos entre 14 y 16.9 mm en los ciclos en los que se objetivó un embrión en la primera ecografía fue de  $0,38 \pm 0,58$ , frente a  $1,17 \pm 0,75$  en los que se objetivó 2 embriones, existiendo diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0,005$ ).

En el gráfico 19 mostramos que a mayor número de folículos intermedios el número de embriones en la primera ecografía aumenta, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0,019$ ).



**Gráfico 19: Relación entre el nº de embriones y el nº de folículos intermedios.** Valores de significancia obtenidos mediante Chi Cuadrado para la comparación de variables cualitativas,  $p= 0,019$ . Nº: número.

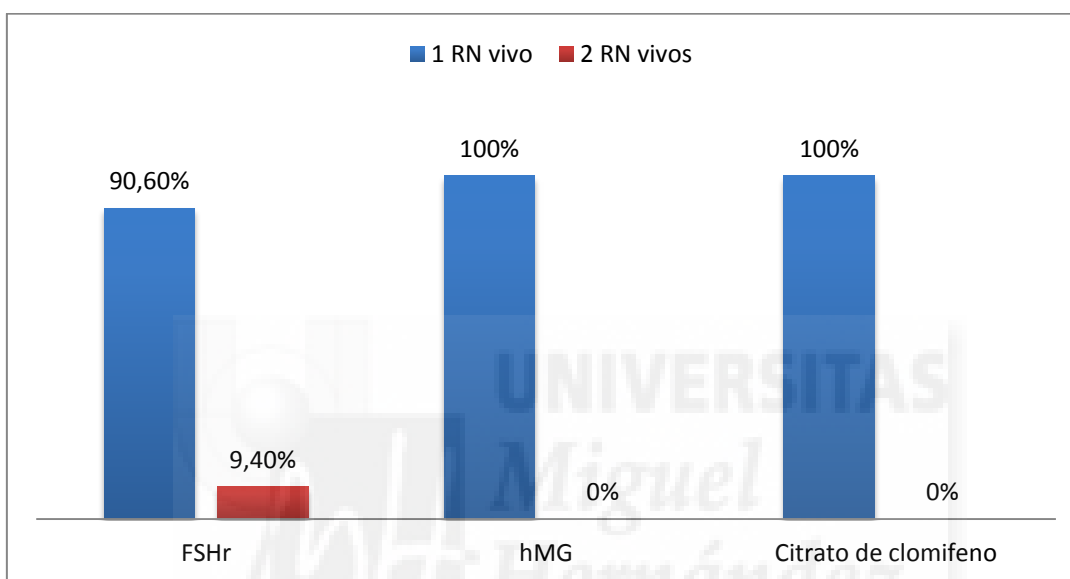
- **Estradiol periovulatorio:** la media de E2 periovulatorio es mayor en los ciclos en los que se detectaron 2 embriones ( $425,50 \pm 261,42$  pg/ml) que en los que se detectó uno ( $371,88 \pm 161,28$  pg/ml), pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

## 5. 7 ANÁLISIS DE LAS VARIABLES PREDICTIVAS DEL NÚMERO DE RECIÉN NACIDOS VIVOS.

En este apartado analizamos, al igual que en el anterior, la edad de las pacientes, el tipo de tratamiento empleado, la dosis total de gonadotropinas utilizadas en el ciclo estimulado, el número de folículos periovulatorios e intermedios y los niveles del E2 periovulatorio en los 35 ciclos (8,2 %) en los que se obtuvo al menos un RN vivo en el momento del parto.

- **Edad de la mujer:** la edad media de las mujeres en los ciclos en los que se obtuvo un RN vivo fue de  $34,41 \pm 3,4$  años frente a  $36,67 \pm 3,05$  años en los que se obtuvieron dos RN, no siendo las diferencias estadísticamente significativas.

- **Tipo de tratamiento:** la relación entre el fármaco utilizado para la estimulación ovárica y el número de RN obtenidos de los ciclos estimulados se presenta en el gráfico 20. En los tres ciclos en los que se obtuvieron dos RN, el tratamiento utilizado fue FSHr, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

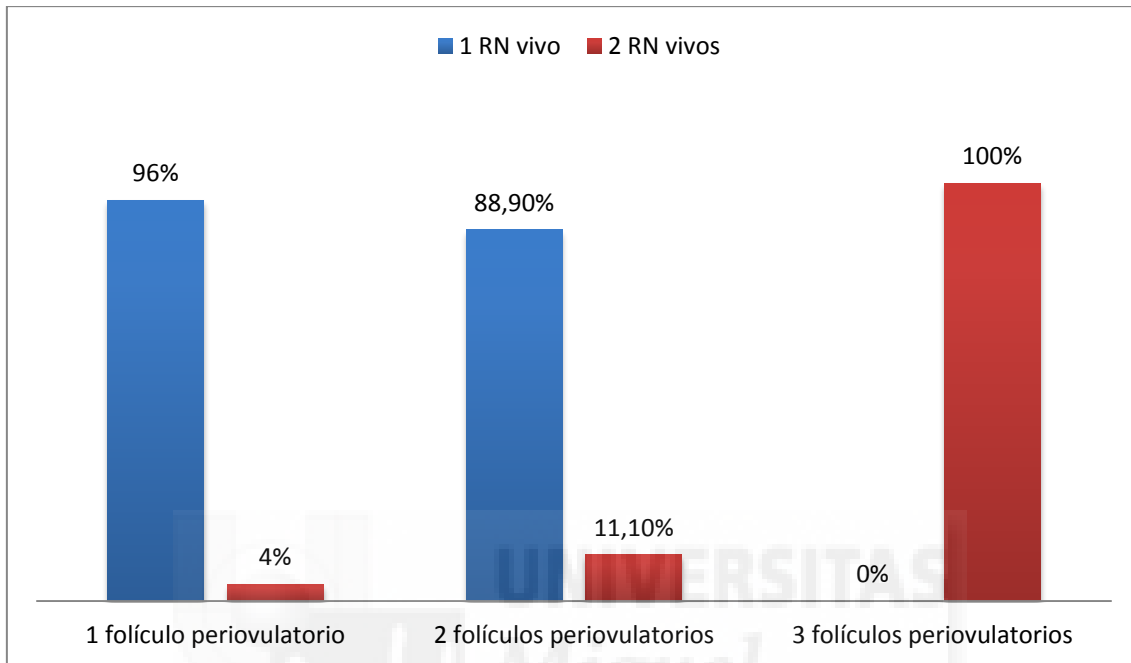


**Gráfico 20: Relación entre el nº de RN vivos y el tratamiento empleado.** Valores no estadísticamente significativos obtenidos mediante Chi Cuadrado para la comparación de variables cualitativas,  $p \geq 0,05$ . Nº: número. RN: recién nacidos. FSHr: Folitropina recombinante. hMG: gonadotropina coriónica humana.

- **Dosis total de gonadotropinas:** la dosis media total utilizada de gonadotropinas en los ciclos en los que se consiguió un RN vivo fue de  $549,19 \pm 188,91$  UI frente a  $916,67 \pm 484,98$  UI en los que se obtuvieron finalmente dos RN, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,009$ ).

- **Número de folículos periovulatorios:** la media de folículos periovulatorios en los ciclos en los que se consiguió un RN vivo fue de  $1,25 \pm 0,51$  frente a  $2 \pm 0,75$  en los que se obtuvieron dos recién nacidos vivos, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,017$ ).

En el gráfico 21 se puede observar que en los ciclos en los que se consiguieron 3 folículos periovulatorios se obtuvieron en todos 2 RN vivos, frente a los ciclos en los que se consiguieron 1 ó 2 folículos y que obtuvieron 1 RN en la mayoría de los casos, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0,003$ ).



**Gráfico 21: Relación entre en nº de RN vivos y el nº de folículos periovulatorios.** Valores de significancia obtenidos mediante Chi Cuadrado para la comparación de variables cualitativas,  $p=0,019$ . Nº: número. RN: recién nacidos.

- **Número de folículos intermedios:** la media de folículos de entre 14 y 16,9 mm en los ciclos en los que se obtuvo un recién nacido vivo fue de  $0,47 \pm 0,67$ , frente a 1 en los que se obtuvieron dos recién nacidos vivos, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

- **Estradiol periovulatorio:** la media de E2 periovulatorio es mayor en los ciclos en los que se consiguieron dos RN vivos ( $508 \pm 353,87$  pg/ml) que en los que se consiguió uno ( $348,35 \pm 152,84$  pg/ml), pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.



## 5. 8 REGRESIÓN LOGÍSTICA.

Tras la realización de la regresión logística, tomando como variable dependiente la consecución o no de embarazo tras IAC, se obtuvo que la única variable con capacidad predictiva de éxito fue el número de folículos periovulatorios. La probabilidad de conseguir embarazo cuando existían 2 ó 3 folículos periovulatorios era dos veces mayor a cuando solamente existía uno (Tabla 29).

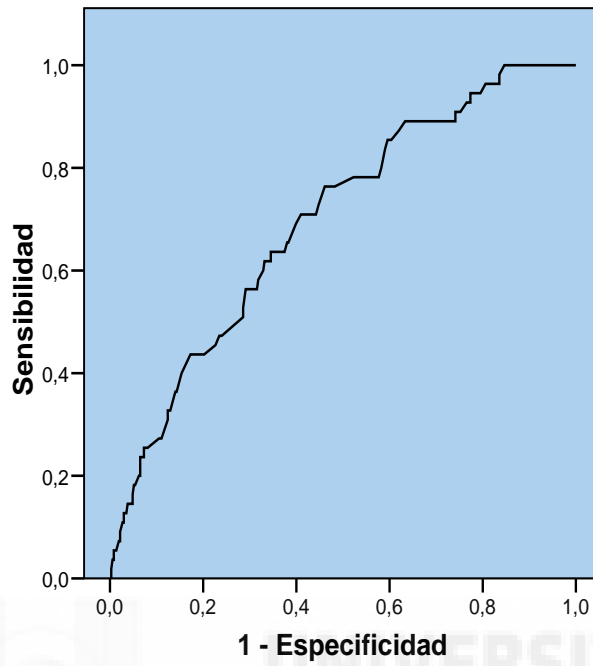
Tabla 29: Modelo de regresión logística predictivo del éxito en IAC para embarazo.

Variable	OR	IC	p
Edad del varón	0.95	(0,88 - 1,02)	0,15
Edad de la mujer < 35 años	1,37	(0,67 - 2,81)	0,38
Niveles FSH < 10 UI/ml	5,96	(0,75 - 47,31)	0,91
SOP	1,59	(0,67 - 3,74)	0,28
Baja reserva ovárica	0,59	(0,23 - 1,51)	0,27
2 ó 3 folículos periovulatorios	2,38	(1,23 - 4,62)	0,01

FSH: hormona folículo estimulante. SOP: síndrome de ovario poliquístico. OR: Odds ratio. IC: intervalo de confianza.

El modelo de regresión logística presenta una calibración buena (Bondad de ajuste de Hosmer – Lemeshow) y además tiene una capacidad diagnóstica correcta. El área bajo la curva es de 0,69 (IC: 0,62-0,76) y una  $p= 0,036$  (Gráfico 21).

### Curva COR



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

**Gráfico 21:** Curva ROC (Característica operativa del receptor).

# DISCUSIÓN

*Miguel  
Hernández*

La IAC es el tratamiento de primera línea, dentro de las TRA, que se les puede ofrecer a las parejas con diferentes causas de esterilidad, como pueden ser el factor cervical, la disfunción ovulatoria, la endometriosis leve o moderada con al menos una trompa permeable, el factor masculino o la EOD (19, 62, 78, 79). Se considera un procedimiento con una efectividad aceptable, más simple, menos caro y menos invasivo que otras TRA, como la FIV (19, 62, 79). Sin embargo, sus indicaciones se tratan de limitar hoy en día sobre todo por el aumento en la edad de las mujeres y las listas de espera en los centros públicos.

Es por esto que en algunos centros, se ofrece a las parejas como tratamiento de primera elección la FIV, ya que reporta mejores resultados que la IAC. Pero se debe tener en cuenta que la tasa de complicaciones es mayor a pesar de que se esté intentando reducir el riesgo de embarazo múltiple con la transferencia de un único embrión en las pacientes con buen pronóstico, que los costes son mayores y; que su complejidad supone un estrés añadido a muchas parejas.

Así, con este estudio hemos querido analizar los factores pronósticos de éxito en IAC en nuestro medio para contribuir a seleccionar adecuadamente a las parejas candidatas y ofrecer el mejor tratamiento, mejorando de este modo las tasas de embarazo por pareja y ciclo.

Para ello, se ha realizado un estudio retrospectivo descriptivo de diseño similar a los hallados en la literatura internacional (19, 62, 64, 69-80, 82-86) analizando los resultados de 429 ciclos. De esta manera, se ha minimizado el riesgo de selección y se ha alcanzado potencia estadística suficiente para poder establecer algunas conclusiones. Sin embargo, y dado el bajo número de recién nacidos, algunas variables no han alcanzado suficiente significación estadística.

El protocolo de estudio seguido en nuestro centro y descrito en este trabajo se basa en el recomendado por las diferentes sociedades científicas (SEF, ESHRE), y es comparable a los protocolos utilizados en la bibliografía (19, 62, 64, 69-80, 82-86), lo que asegura la reproductibilidad del mismo.

Las variables analizadas como predictoras de éxito de la IAC se asemejan a las descritas en la literatura (19, 62, 64, 65, 69-86). La mayoría de las variables cuantitativas las hemos transformado también en cualitativas dicotómicas dividiéndolas en rangos para obtener más información en los resultados:

- Edad.

La edad de las mujeres en los ciclos de IAC ha sido dicotomizada, y aunque algunos autores han seleccionado el punto de corte en 38, 39 o 40 años (19, 62, 64, 70), nosotros lo hemos establecido en 35 años ya que, de forma universal, se reconoce que el problema de la esterilidad femenina se hace mucho más evidente a partir de esta edad, con el consecuente declive reproductivo en edades superiores y los peores resultados de IAC y FIV (23-25).

Para la edad de los varones hemos establecido el punto de corte también en 35 años ya que, aunque algunos autores han descrito que las tasas de embarazo se reducen a partir de los 45-50 años (27), otros estiman que la fertilidad masculina disminuye a partir de los 35 años (87).

- Niveles de FSH y E2 en 2-4º día de ciclo.

Hemos establecido el punto de corte en 10 UI/ml y 65 pg/ml respectivamente ya que valores superiores se asocian a baja reserva ovárica y consecuentemente baja respuesta a la estimulación (28).

- Duración de la esterilidad.

La hemos dicotomizado en 3 grupos, con punto de corte en 2 y 4 años ya que en la literatura se obtienen peores resultados en las tasas de embarazo a partir de 3, 4, 5 o 6 años (64, 69, 73, 79, 80, 83).

- Parámetros seminales.

Los puntos de corte para los parámetros seminales básicos se han establecido en función de los límites de referencia de la OMS revisados en el año 2010 (31), mientras que en la variable REM lo hemos establecido en 2 millones tratando de buscar la

significación estadística, a pesar de que algunos autores han visto que con valores < 5 mill la IAC tiene pocas probabilidades de éxito (78, 88).

- Horas desde la inducción de la ovulación a la IAC.

Se ha establecido el punto de corte en 30 horas tratando de buscar la significación estadística, ya que la práctica habitual es realizar la IAC a las 24-36 horas después de la administración de hCGr, que es cuando se produce la ovulación (89).

## 1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA.

La edad media de las pacientes tanto en la primera consulta como en el momento de realizar la IAC se asemeja a las descritas por algunos autores como Steures *et al.*, y Goldman *et al.*, (34 y 35,7 años respectivamente)(73,75). Otros autores describen medias algo menores, que oscilan entre 30,04 y 33,7 años (19, 62, 64, 78, 79, 81, 82, 84, 90), lo que puede influir en los resultados de los ciclos. En cuanto a la media de edad de los varones que se someten a IAC, pocos autores la describen (27, 69) pero Tomlinson *et al.*, muestran una media de edad del varón similar a la de nuestro estudio (36 años) (69).

Ningún estudio hace referencia a los antecedentes personales de las pacientes que pueden influir en la fertilidad. Solamente dos autores describen los antecedentes ginecológicos de las pacientes, pero sin especificar si influyen o no en la fertilidad. De la Cuesta *et al.*, describen que el 22 % de las pacientes presentaban algún antecedente ginecológico (similar a nuestra tasa)(62), así como Valverde (2002) que refiere que el 11% de las pacientes presentaban antecedentes ginecológicos o endocrinológicos (84). En nuestro estudio sí hemos tenido en cuenta los antecedentes de las pacientes y en algunos casos su relación con la tasa de éxito tras el tratamiento con IAC.

La duración media de la esterilidad observada en las parejas del estudio es comparable a las descritas en la literatura, que oscilan entre 2,9 y 4 años (62, 64, 73, 82). Algunos autores reportan medias mayores, entre 5 y 6 años (69, 81), lo que al igual que la menor edad de la mujer, puede influir en los resultados de los ciclos.

## 2. RESULTADOS DEL ESTUDIO DE ESTERILIDAD.

La media de los niveles en sangre periférica de FSH basal obtenida en nuestro estudio es similar a la registrada en las publicaciones revisadas, que oscila entre 6,9 - 7,9 UI/ml (75, 78). Estos niveles se consideran normales, pero en el límite alto, y guardan relación con la edad media que presentan las pacientes del estudio.

En cuanto al tipo de esterilidad, la mayoría de las pacientes presentaban esterilidad primaria, como describen la mayoría de los autores (19, 62, 73, 80, 84). Otros encuentran una alta proporción de esterilidad secundaria, casi similar a la primaria (64, 82).

En nuestro estudio, más de la mitad de las parejas presentaban una esterilidad de origen mixto, seguido del factor femenino como causa de esterilidad. En cuanto a la EOD encontramos una baja proporción de casos (el 5,5%). Los estudios analizados muestran resultados dispares; en algunos predomina el factor masculino (78, 84), en otros predomina el femenino o el mixto como en nuestro estudio (19, 62), y en otros predomina la EOD con frecuencias muy superiores a las nuestras (73, 75), en algunos superando incluso el 50 % (64, 81). Según la SEF (9), se estima que aproximadamente un 40% de las parejas estériles lo son por causa femenina, otro 40% por causa masculina, y el 20% restante incluiría el factor mixto y la EOD.

El factor causal de esterilidad femenina aislado más frecuente en nuestro estudio fue el factor ovárico funcional, un resultado semejante a los publicados en la literatura (19, 69, 75, 78, 81). De la Cuesta *et al.*, hallan el factor tubárico como la causa femenina más frecuente, excluyendo del estudio las pacientes con niveles de FSH mayor de 10 UI/ml (62). En cambio, la endometriosis leve es el factor femenino más frecuente encontrado por Nuojua *et al.*, ya que excluyeron de su estudio las pacientes con SOP porque éstas eran sometidas a un protocolo de estimulación distinto al del estudio (64).

### 3. DESCRIPCIÓN DE LOS CICLOS DE IAC.

Se han analizado 429 ciclos de IAC realizados. Este número de ciclos es equiparable a los analizados en algunos estudios (62, 72, 80, 81), aunque la mayoría de ellos presentan mayor número (19, 64, 70, 71, 73, 74, 75, 77-79, 82, 86). En nuestro estudio, se realizaron de 1 a 5 ciclos de IAC en función de las características de la pareja, siendo los más frecuentes el primer o segundo ciclo de tratamiento, como se describe de manera similar en la literatura (19, 62, 69, 78, 79, 81, 82).

En la mayoría de los ciclos la muestra seminal fue capacitada mediante la técnica de gradientes de densidad, utilizándose en el resto el swim-up, similar a lo reportado por diferentes estudios (64, 82). En cambio, en otros estudios utilizan sólo la técnica de gradientes de densidad (73, 74, 81) o la técnica de swim-up (19, 62, 69, 70, 78, 79, 80).

Para la estimulación ovárica, en la mayoría de los ciclos (92,3%) se utilizaron gonadotropinas recombinantes (FSHr). Casi todos los autores incluyen este tipo de tratamiento dentro de su protocolo de estimulación ovárica (19, 62, 69, 73-75, 78, 81, 90), aunque algunos utilizan citrato de clomifeno (82) y/o hMG (64, 70, 79, 80). La dosis total media de gonadotropinas utilizada en los ciclos de IAC está en el rango de las publicaciones relacionadas, que obtienen medias entre 585 y 890 UI (19, 75, 78).

La media de folículos periovulatorios obtenidos por ciclo fue 1,17. En cambio, en la literatura se describen medias superiores a la nuestra, en el rango de 1,4 a 2 folículos periovulatorios. Estas medias pueden ser superiores porque consideran folículo periovulatorio a partir de un diámetro folicular inferior al nuestro. Algunos autores los incluyen a partir de 13 mm (75) y otros a partir de 16 mm (64, 78, 79, 82). De la Cuesta *et al*; utilizan el mismo punto de corte que nosotros y presentan una media de folículos periovulatorios algo superior a la nuestra, 1,5 (62).



## **4. RELACIÓN ENTRE VARIABLES PREDICTIVAS Y VARIABLES**

### **RESULTADO.**

#### **4.1 EMBARAZO.**

La tasa de embarazo por ciclo obtenida en nuestro estudio fue del 12,8%, porcentaje que se encuentra en el rango de las publicaciones revisadas, con unas tasas que oscilan entre 4,7 - 32% (19, 62, 64, 69, 70, 73-84). Además, nuestra tasa de embarazo se acerca mucho a la tasa reportada por la SEF para el año 2012, durante el cual se recogió la información de un total de 21561 ciclos de IAC en nuestro país, con una tasa de embarazo del 12,4% (68).

Las diferencias en las tasas de embarazo en los distintos grupos dependen de varios factores, como pueden ser la edad, los criterios de selección de las pacientes, el protocolo de estimulación empleado o el número de inseminaciones que se realiza por pareja (62). También depende de la definición de embarazo empleada, ya que algunos estudios consideran embarazo a los detectados con determinación de hCG en sangre u orina (al igual que nosotros), otros, en cambio, utilizan el término embarazo clínico, considerando embarazos a los detectados ecográficamente, y finalmente, otros emplean el término embarazo en curso, desechando de la definición los abortos precoces.

- **Edad de la mujer.**

La edad de la mujer es probablemente uno de los factores más fiable de su potencial fértil. Existe una relación inversamente proporcional entre la edad y la fertilidad femenina (17, 21-24, 62). La edad es considerada como un marcador de la calidad ovocitaria y diversos estudios han demostrado que la disminución natural de la fertilidad que se produce con el aumento de la edad de la mujer, sobre todo tras los 35 años, disminuye los resultados de éxito tanto de la IAC como de la FIV (24, 25).

En nuestro estudio, se observa una reducción significativa de la tasa de éxito de la IAC en las mujeres de 35 años o mayores. Hemos encontrado resultados similares en la literatura, pero también cierta controversia (62, 64, 70-72, 75-78, 80, 86). Mientras

algunos autores detectan que los resultados de la IAC empeoran significativamente a partir de los 30 años (78, 80), otros hallan una disminución de la probabilidad de embarazo a edades más tardías, a partir de 35 años (24, 25), 37 años (62) o de 40 años (64, 69), lo que podría deberse, entre otros motivos, a diferencias étnicas al igual que ocurre con la edad media de menopausia. Otros autores, en cambio, no detectan diferencias estadísticamente significativas entre la edad y el éxito de la IAC (19, 79, 74, 81, 82, 85, 90). Por ello no se puede establecer, de forma universal, cuál es el límite a partir del que disminuye la tasa de éxito.

- **Edad del varón.**

En cuanto a la edad del varón, en nuestro estudio la edad media es superior en los ciclos en los que no se consigue embarazo y se observa también una tendencia a la disminución de la probabilidad de conseguir embarazo en varones de 35 años o más aunque sin alcanzar significación estadística. En la literatura revisada escasos autores estudian la relación de la edad masculina con el éxito de la IAC, pero Belloc *et al*; determinan que la tasa de hijos vivos se reduce con edades superiores a 45-50 años (27).

- **Duración de la esterilidad.**

Aunque en nuestro estudio la duración de la esterilidad no ha demostrado una significación estadística como factor pronóstico, sí que se observa una disminución de la tasa de embarazo conforme aumentan los años de esterilidad. En este mismo sentido, diversos autores encuentran la duración de la esterilidad como un factor determinante en el éxito de la IAC, con peores resultados en parejas con más de 3-6 años de búsqueda de gestación sin conseguirlo (64, 69, 73, 79, 80, 81, 83).

- **Niveles de FSH y E2 basales.**

Hemos objetivado una disminución significativa de la tasa de embarazo con niveles de FSH iguales o superiores a 10 UI/ml. Nuestros resultados se asemejan a los publicados por otros autores, que encontraron diferencias significativas en la tasa de embarazo en función de si el nivel de FSH era menor o mayor de 9,4 UI/ml (5,6 % vs 0,6 %) ó 9 UI/ml

(19, 74). También Soria *et al.*, describieron que las mujeres con FSH basal por debajo de 9 UI/ml tenían 3,17 veces más de probabilidades de quedar embarazadas que las mujeres con una FSH mayor (IC del 95%: 1,3-7,4) (19). En otras series, no encontraron diferencias estadísticamente significativas (75, 78).

En cuanto a los niveles de E2 basal, Yavuz *et al.*, objetivan diferencias significativas de acuerdo a si el nivel es menor o mayor de 80 pg/ml (5,3% vs 0,7%) (74). En nuestro estudio, al igual que otros autores (19, 78), no encontramos diferencias significativas en el E2 basal de las pacientes que quedan gestantes frente a las que no. Tampoco cuando agrupamos a las pacientes estableciendo el punto de corte en 65 pg/ml.

- **Factor femenino de esterilidad.**

En cuanto al factor uterino, no hemos encontrado una clara asociación entre la consecución o no de embarazo y la presencia de miomas, pólipos o malformaciones uterinas. No obstante, la presencia de miomas empeoró los resultados de la IAC. La relación de los miomas con la esterilidad sigue siendo controvertida. Algunos autores reportan que los miomas submucosos se acompañan de una disminución significativa de la tasa de embarazo, de implantación y de nacidos vivos (36, 46). El efecto de los miomas intramurales es menos evidente, y parece que no afectan los resultados de la FIV, aunque sí incrementarían la tasa de aborto (37).

Como hemos comentado, el factor causal de esterilidad femenina aislado más frecuente en nuestro estudio fue el factor ovárico funcional. Las pacientes con SOP presentan significativamente mejor tasa de embarazo por ciclo que el resto de las pacientes, un 22,2 % frente a un 15,3 % en pacientes sin factor ovárico funcional. En cambio, las pacientes con baja reserva ovárica muestran los peores resultados reproductivos con sólo un 5,8% de probabilidad de embarazo. En el caso de factor ovárico orgánico, las pacientes con endometriosis son las que presentan peores resultados con un 7,5% de tasa de embarazo por ciclo, similar a la encontrada en las pacientes con EOD (8%).

Varios estudios muestran aportaciones similares al respecto. De La Cuesta *et al.*, han obtenido los mejores resultados, en cuanto a tasa de embarazo, en el factor ovulatorio

y los peores en el tubárico y la endometriosis (62).Soria *et al.*, obtienen que las parejas con diagnóstico de anovulación asociada a SOP presentan la tasa de embarazo por ciclo más alta (13,3) y las parejas con diagnóstico de endometriosis moderada o grave la más baja (6,4%) (19). Otros autores revelan como factor predictivo de éxito la anovulación, con una tasa de embarazo por ciclo del 15,7 % frente al 8,8 % en las pacientes sin disfunción ovulatoria (82) o una tasa de embarazo por pareja del 52,4 % frente al 15 % (78). Nuojua *et al.*, a diferencia de nosotros, encuentran una tasa de embarazo significativamente menor en pacientes con endometriosis en comparación con las mujeres con EOD (el 6,5 % frente al 15,3 %) por lo que sugieren que en la endometriosis, aunque no se evidencie afectación tubárica, la FIV sería más eficaz que la IAC, mientras que en pacientes con EOD se debe considerar la IAC como primera línea de tratamiento antes que la FIV (64).

- **Factor masculino de esterilidad.**

En nuestro estudio, ninguno de los parámetros seminales o el REM han resultado ser factores predictivos de éxito de IAC de forma significativa. A pesar de ello, sí que se observa una tendencia al aumento de la tasa de embarazo con una morfología normal  $\geq 4$  % y con un REM  $\geq 2$  millones. En la literatura encontramos similares resultados. Así, De La Cuesta *et al.*, no encuentran diferencias estadísticamente significativas con REM superiores a 1,5 millones (62), al igual que Nuojua *et al.* ,analizando la concentración de espermatozoides ( $< 5$  mill/ml o  $> 10$  mill/ml) o la motilidad progresiva ( $< 40$  % o  $\geq 40$  %) (64).

Sin embargo, otros autores sí que encuentran diferencias significativas. Respecto a la motilidad progresiva, el umbral a partir del cual aumentarían las posibilidades de embarazo oscila del 40 al 60 % (69, 71, 74). En cuanto al REM, se han documentado tasas de embarazo mayores cuando el REM supera umbrales de 4-5 mill (71, 78, 88), y se ha publicado un aumento progresivo de la tasa de embarazo al aumentar el REM, con una tasa que se duplica con REM  $> 30$  millones frente a 5-30 millones (79).

En cuanto a la morfología espermática, un metaanálisis concluyó que ésta es un factor predictivo de éxito en IAC, con una disminución significativa de la tasa de embarazo en

muestras seminales con formas normales < 4 %, según criterios estrictos (91). Un resultado similar al de nuestro estudio aunque no se alcanzase la significación estadística.

- **Técnica de capacitación.**

En nuestra serie, no encontramos que ninguna de las técnicas de capacitación sea mejor en cuanto a consecución de embarazo. Nuestros resultados se asemejan a los publicados en una revisión de la Cochrane (92) que, en los estudios analizados, no encuentra diferencias significativas entre las tasas de embarazos obtenidas tras la capacitación seminal con gradientes de densidad frente a swim-up, por lo que concluyen que, a pesar de que los resultados de los estudios que comparan los parámetros seminales en función de la técnica puedan sugerir una preferencia por la técnica de gradientes, no hay pruebas suficientes para recomendar específicamente una de las dos técnicas.

- **Número de ciclo.**

En nuestro análisis, no encontramos variaciones en la tasa de embarazo en función del número de ciclo, como lo descrito por otros autores (62, 77, 79, 82). La tasa de embarazo fue similar en los dos primeros ciclos (13,8% y 13,6%, respectivamente), y es sólo a partir del tercero cuando disminuye relativamente (9,9%). Aunque en la bibliografía revisada, la eficacia de la IAC se reduce significativamente a partir del 3º - 4º ciclo de tratamiento (64, 65, 69, 70, 80), ), autores como De La Cuesta *et al.*, concluyen que aun así se deben realizar cuatro ciclos antes de indicar tratamientos más complejos y más agresivos como la FIV (62).

- **Protocolo de estimulación.**

A pesar de no obtener ningún embarazo en los ciclos espontáneos, en los que no se utilizó ningún tipo de tratamiento inductor, estas diferencias frente a los ciclos estimulados no son significativas, lo que puede ser debido al bajo número de ciclos naturales en la muestra por su empleo excepcional en nuestro medio previo a IAC. Existe evidencia científica para justificar, de forma rutinaria, la asociación de la

estimulación ovárica controlada y la IAC en el tratamiento de la EOD, endometriosis leve-moderada, anovulación o factor cervical (63, 73), es decir, en todas las indicaciones de IAC con causa de esterilidad de origen femenino.

En cuanto a la esterilidad de origen masculino, e indicación de IAC por ello, en una revisión reciente de la Cochrane (93) no se ha podido demostrar un aumento estadísticamente significativo de la tasa de embarazo cuando se asocia la estimulación ovárica controlada a la IAC frente al ciclo espontáneo, principalmente debido a la falta de estudios apropiados. A pesar de esto la SEF recomienda asociar la estimulación ovárica controlada en estos casos ya que se relaciona con una tendencia a aumentar las tasas de embarazo, mientras que el riesgo de gestación múltiple secundario a la estimulación no se eleva de forma significativa con una buena práctica clínica (63).

En función del tipo de tratamiento utilizado para la estimulación ovárica, tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas; si bien, la tasa de embarazo es mayor en el grupo de CC, lo que puede indicar simplemente un sesgo de selección ya que las pacientes que reciben este tratamiento son las que presentan el factor femenino con mejor pronóstico en la IAC. En nuestro medio, de forma general empleamos gonadotropinas para estimular la ovulación; el empleo de CC lo reservamos para pacientes jóvenes con aparente disfunción ovulatoria o funcionamiento tipo SOP. Además se acepta que en IAC, de forma general, la estimulación con gonadotropinas ofrece mejores resultados que la estimulación con CC (62).

En cuanto al tipo de gonadotropina utilizada, existen discrepancias entre los estudios, por lo que no se puede determinar una superioridad de la FSHr o de la hMG en la tasa de embarazo por IAC (19, 62, 69, 94). Actualmente, en España, la mayoría de los centros de reproducción optan por el uso de gonadotropinas recombinantes por su mayor pureza, homogeneidad entre los lotes del fármaco, seguridad biológica, elevada actividad específica y eficiencia (62).

Considerando únicamente la estimulación ovárica con gonadotropinas, en nuestro estudio y de forma global no hemos encontrado diferencias estadísticamente

significativas en la tasa de embarazo en función de la dosis total de gonadotropinas empleada ni del tipo. En la literatura, existe cierta controversia al respecto, algunos autores encuentran una asociación significativa entre la dosis de gonadotropinas empleada y la tasa de embarazo, mejorando la probabilidad de embarazo con dosis mayores (19, 75). Sin embargo, Merviel *et al*; encuentran, como en nuestro estudio, que la dosis total de gonadotropinas no tiene influencia significativa sobre la tasa de embarazo clínico por ciclo (78).

- **Número de folículos periovulatorios.**

En nuestra serie, encontramos de manera significativa que la posibilidad de conseguir embarazo es dos veces superior cuando existen 2 ó 3 folículos  $\geq 17$  mm comparado con los ciclos en los que se lleva a cabo la IAC con un único folículo  $\geq 17$  mm. Al realizar la regresión logística esta variable es la única que mantiene su significación estadística, por lo que el mayor número de folículos periovulatorios influye positivamente en la consecución de embarazo. Por este motivo, en los casos en que exista un factor masculino moderado-severo se intentará conseguir una respuesta multifolicular para aumentar las probabilidades de éxito. Estos datos son acordes a los encontrados en gran parte de la literatura revisada que encuentran resultados deficientes en ciclos monofoliculares (19, 62, 64, 69, 73-75, 78-80, 83, 84). De la Cuesta *et al*; han hallado mejores resultados en los ciclos con 2 ó 3 folículos periovulatorios maduros respecto a los ciclos monofoliculares, con una tasa de embarazo del 10,4 % frente al 5,9 % (62). Estos resultados nos demuestran la necesidad de utilizar la estimulación ovárica controlada en combinación con la IAC, para obtener al menos dos folículos periovulatorios. El desarrollo multifolicular conlleva un mayor número de ovocitos fertilizables y una mejor calidad del endometrio y de la fase lútea, mejorando así las tasas de fertilización y la implantación.

- **Estradiol periovulatorio.**

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la tasa de embarazo en función de la media de E2 periovulatorio. En cambio, algunos autores obtienen que un nivel mayor de E2 periovulatorio se asocia significativamente al

aumento de la tasa de embarazo (75, 78). Los mejores resultados se obtienen generalmente cuando las concentraciones máximas de E2 son de 500 a 1500 pg/ml, en cambio, los embarazos son infrecuentes con concentraciones inferiores a 200 pg/ml (95).

- **Horas desde la inducción de la ovulación a la IAC.**

El momento correcto de la IAC tras la inducción de la ovulación sigue siendo un aspecto controvertido. Aunque, actualmente se cree que realizar la IAC transcurridas 32-38 horas después de la administración de hCG proporciona mejores resultados, la evidencia clínica que apoya esta conclusión es escasa (96).

En nuestro estudio, las tasas de embarazo en función del tiempo transcurrido entre la dosis de hCG y la IAC son similares. . Ibérico *et al.*, compararon la IAC realizada entre las 24-28 horas después de la administración de hCG frente a la realizada a las 36-40 horas y aunque encuentra una mayor tasa de embarazo entre las pacientes inseminadas en las primeras 24-28 horas, estas diferencias no son estadísticamente significativas por lo que no puede llegar a ninguna conclusión definitiva (79). En una revisión de la Cochrane (97) al respecto, se concluye que, según los estudios analizados, no se puede determinar el momento óptimo para la IAC con relación a la administración de hCG ya que intervalos de tiempo distintos entre la hCG y la IAC no dan lugar a tasas de embarazo diferente, por lo que se podría permitir un enfoque más flexible.

#### **4. 2      EMBARAZO A TÉRMINO.**

Nuestra tasa de embarazo a término es del 7,7 %. En la literatura revisada, no encontramos estudios que hagan referencia a esta tasa, sólo la hemos encontrado en una tesis doctoral realizada por Valverde (2002), que obtiene una tasa de embarazo a término del 24,3 %, mucho más elevada que la nuestra (84).

Ninguna de las variables de estudio alcanza significación estadística como predictoras de embarazo a término, probablemente debido a la pequeña muestra de embarazos a término obtenida en nuestro estudio.



En la tesis doctoral de Valverde (2002) se obtienen diferencias estadísticamente significativas en la tasa de embarazo a término en función de la edad, el tipo de esterilidad (primaria, secundaria o infertilidad), el número de folículos mayores de 18 mm y el espesor endometrial. Este autor presenta mayor número de embarazos a término que nuestra serie (224 embarazos a término), por lo que presenta mayor potencia estadística.

### **4.3 EMBARAZO MÚLTIPLE.**

La tasa de embarazo múltiple es uno de los parámetros más importantes a la hora de evaluar una TRA debido a la mayor morbilidad materno-fetal que conlleva, y, a su vez, al mayor coste económico (62). Nuestra tasa de embarazo gemelar sobre el total de embarazos fue del 10,9 %, con 6 embarazos gemelares detectados en primera ecografía y ninguna gestación múltiple (de estos finalizaron como tales el 5,4 % del total de embarazos). Representa una tasa aceptable de embarazos gemelares y similar a la obtenida en las publicaciones revisadas, como De la Cuesta *et al.*, que reportan tasas de embarazo múltiple del 11 % (62) o Ibérico *et al.*, que muestran una tasa del 8,6 % (79). Merviel *et al.*, presentan una tasa de embarazo múltiple algo superior, del 13,5 % (78) o Nuojuua *et al.*, del 13,7 % (64). En cambio, Zadehmodarres *et al.*, obtienen una tasa de embarazo múltiple muy baja, del 3,9 % (80).

Teniendo en cuenta la dosis total empleada de gonadotropinas, ésta es prácticamente el doble en los ciclos que posteriormente se obtuvieron dos embriones en primera ecografía o dos RN que en los que se obtuvo solamente uno, por lo que se debe tener en cuenta el mayor riesgo de embarazo gemelar en los casos que se utilice mayor dosis de gonadotropinas. En la literatura revisada, Dickey (2009) realizó un análisis retrospectivo de los estudios publicados sobre protocolos de inducción de la ovulación previo a IAC para valorar los factores asociados al embarazo múltiple, donde se obtiene que el embarazo múltiple se relaciona positivamente con el uso de altas dosis de gonadotropinas, por lo que se recomiendan determinadas estrategias, como son el uso de dosis mínimas de gonadotropinas o la cancelación de los ciclos con más de tres

folículos, para reducir la tasa de embarazo múltiple sin que esto disminuya las posibilidades globales de embarazo (98).

En cuanto a la media de folículos periovulatorios, ésta es mayor significativamente en los ciclos en los que se visualizaron dos embriones en la primera ecografía o se obtuvieron dos RN vivos frente a los que se consiguió sólo uno, en cambio, la media de folículos intermedios sólo se asocia significativamente con el nº de embriones objetivados en la primera ecografía pero no con el nº de RN obtenido. Con estos datos se concluye que un mayor número de folículos intermedios y periovulatorios se asocia a un aumento del riesgo de embarazo gemelar, con las complicaciones que esto puede generar. En la literatura existe cierta controversia, algunos autores encuentran asociación significativa entre el número de folículos periovulatorios y la tasa de embarazo múltiple (75, 78) pero otros no (64, 80). En general, se recomienda que en los ciclos de IAC con más de tres folículos periovulatorios se valore cancelar la inseminación en función de las características de las parejas, con el fin de disminuir la probabilidad de embarazo múltiple. (62, 64).

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en el número de embriones en primera ecografía ni número de recién nacidos en función de la media de E2 periovulatorio, aunque sí que observamos que la media de E2 es mayor cuando se obtienen 2 embriones o recién nacidos vivos frente a uno. En la literatura se reporta que un nivel mayor de E2 periovulatorio se asocia significativamente al aumento de la tasa de embarazo múltiple (75, 78).

#### **4.4 ABORTO ESPONTÁNEO.**

Nuestras tasas de aborto bioquímico y espontáneo fueron de 12,7 % y 20 % respectivamente. Tasas similares de abortos espontáneos se han reportado en la literatura, como Park *et al.*, del 18,5 % (82), Valverde (2002) del 22 % (84) o Nuojuá *et al.*, del 23,5 % (64). Aunque algunos autores obtienen tasas inferiores, como Ibérico *et al.*, del 11,8 % (79), Merviel *et al.*, del 13,5 % (78) o Zadehmodarres *et al.*, del 6,8 % (80).

Es bien conocido que conforme aumenta la edad de la mujer, el riesgo de aborto espontáneo es mayor. Pero en nuestro estudio no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la tasa de aborto en función de la edad de la mujer. Goldman *et al.*, encontraron que la edad de la mujer y los niveles de FSH en el 3º día de ciclo eran superiores en los ciclos que finalizaron en aborto espontáneo (75).

Se sabe que una de las causas de infertilidad es la presencia en la mujer de autoinmunidad. Nuestros resultados muestran una relación significativa entre la tasa de aborto y la autoinmunidad en los ciclos de IAC. En las pacientes en las que se diagnosticó factor autoinmune, la tasa de aborto por ciclo fue del 70%, es decir, que la mayoría de las pacientes diagnosticadas de factor autoinmune que quedaban embarazadas abortaban. En la literatura revisada no hemos encontrado estudios que relacionen estos factores en tratamientos con IAC.

No hemos encontrado diferencias significativas en la tasa de aborto en función de la existencia de factor uterino o factor masculino. Diversos estudios sí han descrito que la presencia de miomas submucosos o intramurales incrementan el número de abortos en las TRA (36, 37).

#### **4.5 EMBARAZO ECTÓPICO.**

En nuestro estudio obtuvimos una tasa de embarazo ectópico del 3,6 %, que se encuentra dentro del rango hallado en la literatura, en la que las tasas varían entre el 1,3 % (80, 84) y el 5,9 % (64).

En nuestra serie, encontramos una fuerte relación entre el embarazo ectópico y el diagnóstico previo de factor tubárico, sobre todo si el diagnóstico fue la subpermeabilidad tubárica uni o bilateral. Dados los malos resultados de la IAC reportados en la literatura en el factor tubárico (62, 72, 73) unido a nuestros resultados, se podría recomendar la FIV como tratamiento de primera línea en estas pacientes, aun si la alteración es unilateral, y especialmente si la afectación tubárica se asocia a endometriosis.

# CONCLUSIONES

 Miguel  
Hernández

1. La edad de la mujer menor de 35 años, los niveles de FSH basales menores de 10 UI/ml, la disfunción ovulatoria asociada a SOP y la obtención de más de un folículo periovulatorio son factores que aumentan de forma significativa la tasa de embarazo tras IAC.
2. Las mujeres con baja reserva ovárica presentan una disminución significativa en la tasa de embarazo tras IAC.
3. La edad del varón influye significativamente en la tasa de embarazo tras IAC.
4. La obtención de más de un folículo periovulatorio se muestra como único factor de buen pronóstico para la consecución de embarazo tras IAC.
5. El número de folículos intermedios y periovulatorios, y la dosis total de gonadotropinas utilizada son factores que influyen significativamente en el número de embriones obtenidos en la primera ecografía tras IAC.
6. El número de folículos periovulatorios y la dosis total de gonadotropinas utilizada son factores que influyen significativamente en el número de RN vivos tras IAC.
7. La presencia de factor autoinmune en el estudio de esterilidad se asocia a un aumento significativo de la tasa de aborto tras IAC.
8. Las mujeres con patología tubárica presentan un aumento significativo en la tasa de embarazo ectópico tras IAC.
9. Las tasas de embarazo, embarazo gemelar, ectópico y aborto espontáneo obtenidas en nuestro centro son acordes a las comunicadas por otros grupos.

# **BIBLIOGRAFÍA**



1. Mendiola J, Ten J, Vivero G, Roca M, Bernabeu R. Sterility and Assisted Reproduction: A history perspective. *Rev Iberoam Fert Rep Hum* 2005; 22: 15-22.
2. Real Academia Española. *Diccionario de la lengua Española*. 23ª ed. Madrid: Espasa; 2014.
3. Real Academia de las Ciencias exactas, Físicas y Naturales. *Vocabulario científico y técnico*. 3ª ed. Madrid: Espasa; 1996.
4. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: A systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med* 2012; 9(12):e1001356.
5. Killick S, Trussell J, Cleland K, Moreau C. Factors associated with subfertility among women attending and antenatal clinic in Hull. *Hum Fertil* 2009; 12(4): 191-7.
6. Habbema JD, Collins J, Leridon H, Evers JLH, Lunenfeld B, Te Velde ER. Towards less confusing terminology in reproductive medicine: a proposal. *Hum Reprod* 2004; 19: 1497-501.
7. Ballesteros A, Izquierdo A, Casas A, Castillón G. Estudio de la pareja estéril. En: Remohí JA, Bellver J, Matorras R, Ballesteros A, Pellicer A (eds.) *Manual práctico de Esterilidad y Reproducción Humana. Aspectos clínicos*. 4ª ed. Madrid: Panamericana; 2012. 25-35.
8. The ESHRE Capri Workshop. European Society for Human Reproduction and Embryology. *Infertility revisited: The state of the art today and tomorrow*. *Hum Reprod* 1996; 11: 1779-807.
9. Kazlauskas S, Coroleu B, Bajo JM. Esterilidad: Definiciones, Epidemiología y Etiología. En: Bajo JM, Coroleu B (eds.) *Fundamentos de Reproducción*. Madrid: Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO); 2009. 41-47.

10. Homburg R. Towards less confusing terminology in reproductive medicine: a counter proposal. *Hum Reprod* 2005; 20(2): 316-9.
11. Mosher WD, Pratt WM. Fecundity and infertility in the United States: Incidence and trends. *Fertil Steril* 1991; 56: 192-3.
12. Boivin J et al. International estimates of infertility prevalence and treatment seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod* 2007; 22(6):1506-1512.
13. Salvatierra V. Sobre la eficacia de la reproducción humana. *Actual Obst Gin* 1968; 8: 81-83.
14. Robinson WC. Another look at the Hutterites and natural fertility. *Soc Biol* 1986; 33: 65-76.
15. Maruani P, Schwartz D. Sterility and fecundability estimation. *J Theor Biol* 1983; 105: 211-9.
16. Ación P. Esterilidad e infertilidad, exploración y diagnóstico. En: Ación P (ed.) *Tratado de Ginecología*. Alicante: Molloy; 2004. 820-86.
17. Matorras R, Crisol L, Ferrando M. Epidemiología de la esterilidad. En: Remohí JA, Bellver J, Matorras R, Ballesteros A, Pellicer A (eds.) *Manual práctico de Esterilidad y Reproducción Humana. Aspectos clínicos*. 4ª ed. Madrid: Panamericana; 2012. 5-12.
18. López V. La fertilidad en España. Análisis de la evolución de los indicadores demográficos recogidos en España. En: Matorras R, Coroleu B, Romeu A, Pérez F (eds.) *Libro Blanco Sociosanitario "La Infertilidad en España: Situación Actual y Perspectivas"*. Madrid: Merck-Serono; 2011. 53-70.
19. Soria M, Pradillo G, García J, Ramón P, Castillo A, Jordana C, Paricio P. Pregnancy predictors after intrauterine insemination: Analysis of 3012 cycles in 1201 couples. *Reprod Steril* 2012; 13(3): 158-166.



20. Instituto Nacional de Estadística. Movimiento natural de la población 2014. Indicadores demográficos básicos (datos provisionales). Madrid; 2015.
21. Hendershot GE, Mosher WD, Pratt WF. Infertility and age: An unresolved issue. *Fam Plan Perspect* 1982; 14(5): 287-9.
22. Menken J, Trussell J, Larsen U. Age and infertility. *Science* 1986; 233: 1389-94.
23. Heffner LJ. Advanced maternal age, How old is too old? *N Engl J Med* 2004; 351: 1927-9.
24. Balasch J. Edad y reproducción. En: Balasch J, Carmona F (eds.) *Endocrinología Ginecológica y Reproducción Humana y Patología Ginecológica Benigna*. Madrid: Ergon; 2010. 7-14.
25. Leridon H. Can assisted reproduction technology compensate for the natural decline in fertility with age? A model assessment. *Hum Reprod* 2004; 19: 1548-53.
26. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000; 320: 1708-12.
27. Belloc S, Cohen-Bacrie P, Benkhalifa M, Cohen-Bacrie M, De Mouzon J, Hazout A, et al. Effect of maternal and paternal age on pregnancy and miscarriage rates after intrauterine insemination. *Reprod Biomed* 2008; 17: 392-7.
28. Bruna I, Coroleu B, Bajo JM. Estudio protocolizado de la pareja estéril. En: Bajo JM, Coroleu B (eds.) *Fundamentos de Reproducción*. Madrid: Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO); 2009. 48-56.
29. ESHRE Capri Workshop Group. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. *Human Reprod* 2000; 15(3): 723-32.
30. Fábregues F. Sistemática exploratoria actual de la pareja estéril. En: Balasch J, Carmona F (eds.) *Endocrinología Ginecológica y Reproducción Humana y Patología Ginecológica Benigna*. Madrid: Ergon; 2010. 1-5.

31. Cooper TG, Noonan E, Von Eckardstein S, Auger J, Gordon Baker HW, Behre HM. World Health organization reference values for human semen characteristics. *Human Reprod Update* 2010; 16: 231-45.
32. Ayllón Y, Guillén V, Domingo J. Factor cervical y esterilidad. En: Remohí JA, Bellver J, Matorras R, Ballesteros A, Pellicer A (eds.) *Manual práctico de Esterilidad y Reproducción Humana. Aspectos clínicos*. 4ª ed. Madrid: Panamericana; 2012. 73-7.
33. American Society for Reproductive medicine. Myomas and reproductive function. *Fertil Steril* 2008; 90: 125-30.
34. Ación P, Querada F. Abdominal myomectomy: results of a simple operative technique. *Fertil Steril* 1996; 65: 41-51.
35. Ación P. Esterilidad e infertilidad, Exploración y Diagnóstico. En: Ación P (ed.) *Tratado de Ginecología*. Alicante: Molloy; 2004. 820-86.
36. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an update systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 2009; 91: 1215-23.
37. Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB, Fujimoto VJ. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 10: 357-66.
38. Oliveira FG, Abdelmassih VG, Diamond MP, Dozortsev D, Melo NR, Abdelmassih R. Impact of subserosal and intramural uterine fibroids that do not distort the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2004; 81: 582-7.
39. Serna J, Quea G, Gil EI, Puente JM. Patologías adquiridas endometriales. En: Remohí JA, Bellver J, Matorras R, Ballesteros A, Pellicer A (eds.) *Manual práctico de Esterilidad y Reproducción Humana. Aspectos clínicos*. 4ª ed. Madrid: Panamericana; 2012. 107-17.

40. Ación P. Malformaciones del aparato genital femenino. En: Ación P (ed.) Tratado de Ginecología. Alicante: Molloy; 2004. 692-739.
41. Budak E, Ferro J, Busso C, Melo M, Álvarez C, Remohí JA. Malformaciones Müllerianas y Reproducción. En: Remohí JA, Bellver J, Requena A, Pellicer A (eds.) Guía de protocolos en Reproducción Humana. Madrid: Momento Médico Iberoamericana; 2009. 189-195.
42. Ación P, Ación M, Sánchez-Ferrer M. Complex malformations of the female genital tract. New types and revisión of classification. Hum Reprod 2004; 19(10): 2377-84.
43. Ación P, Ación MI. The history of female genital tract malformation classifications and proposal of an updated system. Hum Reprod Update 2011; 17(5): 693-705.
44. American Fertility Society. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, mullerian anomalies and intrauterine adhesions. Fertil Steril 1988; 49: 944-55.
45. Ferro J, Budak E, Remohí J. Malformaciones congénitas. En: Remohí JA, Bellver J, Matorras R, Ballesteros A, Pellicer A (eds.) Manual práctico de Esterilidad y Reproducción Humana. Aspectos clínicos. 4ª ed. Madrid: Panamericana; 2012. 79-93.
46. Speroff L, Fritz MA. Esterilidad femenina. En: Speroff L, Fritz MA (eds.) Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad. 2ª ed en español. Madrid: Wolters Kluwer Health España; 2006. 1013-67.
47. Strandell A, Waldenström U, Nilsson L, Hamberger L. Hydrosalpinx reduces in vitro fertilization/embryo transfer pregnancy rates. Human Reprod 1994; 9: 861-3.

48. Martínez-Cañavate MJ, Quea G, González S. Factor tubárico: Hidrosálpinx. En: Remohí JA, Bellver J, Matorras R, Ballesteros A, Pellicer A (eds.) Manual práctico de Esterilidad y Reproducción Humana. Aspectos clínicos. 4ª ed. Madrid: Panamericana; 2012. 120-5.
49. Fábregues F. Síndrome de ovarios poliquísticos. Conceptos actuales. En: Balasch J, Carmona F (eds.) Endocrinología Ginecológica y Reproducción Humana y Patología Ginecológica Benigna. Madrid: Ergon; 2010. 73-9.
50. Bermejo A, De La Fuente G, Requena A. Síndrome de ovario poliquístico. En: Remohí JA, Bellver J, Matorras R, Ballesteros A, Pellicer A (eds.) Manual práctico de Esterilidad y Reproducción Humana. Aspectos clínicos. 4ª ed. Madrid: Panamericana; 2012. 169-79.
51. ESHRE/ASRM. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long term health risks related to polycystic ovary syndrome. Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Fertil Steril 2004; 81: 19-25.
52. Cerillo M, Puente JM, Rabadán S, Kohls G, Requena A, García-Velasco JA. Fallo ovárico prematuro. En: Remohí JA, Bellver J, Matorras R, Ballesteros A, Pellicer A (eds.) Manual práctico de Esterilidad y Reproducción Humana. Aspectos clínicos. 4ª ed. Madrid: Panamericana; 2012. 159-68.
53. López-Villaverde V. Fallo ovárico precoz y oculto. En: Bajo JM, Coroleu B, Eds. Fundamentos de Reproducción. Madrid: Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO); 2009. 152-9.
54. Ación P. Endometriosis. En: Ación P (ed.) Tratado de Ginecología. Alicante: Molloy; 2004. 620-90.
55. Balasch J. Endometriosis y esterilidad. En: Balasch J, Carmona F (eds.) Endocrinología Ginecológica y Reproducción Humana y Patología Ginecológica Benigna. Madrid: Ergon; 2010. 25-34.

56. ESHRE Capri Workshop Group. Diagnosis and management of the infertile couple: missing information. *Human Reprod Update* 2004; 10: 295-307.
57. Pérez-Milán F, Coroleu B, Bajo JM. Endometriosis y esterilidad. En: Bajo JM, Coroleu B, Eds. *Fundamentos de Reproducción*. Madrid: Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO); 2009. 165-74.
58. Tummon IS, Asher LJ, Martin JS, Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 68: 8-12.
59. Speroff L, Fritz MA. Amenorrea. En: Speroff L, Fritz MA (eds.) *Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad*. 2ª ed en español. Madrid: Wolters Kluwer Health España; 2006. 401-63.
60. Morillas C. Hiperprolactinemia. En: Remohí JA, Bellver J, Matorras R, Ballesteros A, Pellicer A (eds.) *Manual práctico de Esterilidad y Reproducción Humana. Aspectos clínicos*. 4ª ed. Madrid: Panamericana; 2012. 211-8.
61. Morillas C. Disfunción tiroidea. En: Remohí JA, Bellver J, Matorras R, Ballesteros A, Pellicer A (eds.) *Manual práctico de Esterilidad y Reproducción Humana. Aspectos clínicos*. 4ª ed. Madrid: Panamericana; 2012. 227-32.
62. De La Cuesta R, Tasende M, Martos MA, Iglesias E. Analysis of factors influencing outcome in 500 homologous intrauterine insemination cycles. *Prog Obstet Gynecol* 2008; 51(2): 68-77.
63. Sociedad Española de fertilidad. Recomendaciones sobre la inseminación artificial con semen de la pareja. En: *Estudio y tratamiento de la pareja estéril*. 135-146.
64. Nuojua-Huttunen S, Tomas C, Bloigu R, Tuomivaara L, Martikainen H. Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. *Hum Reprod* 1999; 14: 698-703.

65. Aboulghar M, Mansour R, Serour G, Abdrazek A, Amin Y, Rhodes C. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of unexplained infertility should be limited to a maximum of three trials. *Fertil Steril* 2001; 75: 88-91.
66. Ferraretti AP, Goossens V, Kupka M, Bhattacharya S, De Mouzon J, Castilla JA, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2009: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2013; 28(9): 2318-31.
67. Kupka MS, Ferraretti AP, De Mouzon J, Erb K, D'Hooghe T, Castilla JA, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2010: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2014; 29(10):2099-113.
68. Sociedad Española de Fertilidad: Registro de las técnicas de reproducción asistida (IA y FIV/ICSI); 2012.
69. Tomlinson MJ, Amisshah-Arthur JB, Thompson KA, Kasraie JL, Bentick B. prognostic indicators for intrauterine insemination (IUI): statistical model for IUI success. *Hum Reprod* 1996; 11: 1892-6.
70. Campana A, Sakkas D, Stalberg A, Bianchi PG, Comte I, Pache T, et al. Intrauterine insemination: evaluation of the results according to the woman's age, sperm quality, total sperm count per insemination and life table analysis. *Hum Reprod* 1996; 11: 732-6.
71. Stone BA, Vargyas JM, Ringler GE, Stein AL, Marrs RP. Determinants of the outcome of intrauterine insemination: analysis of outcomes of 9963 consecutive cycles. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(6): 1522-34.
72. Montanaro Gauzi M, Kruger TF, Coetzee K, Smith K, Van Der Merwe JP, Lombard C. Stepwise regression analysis to study male and female factors impacting on pregnancy rate in an intrauterine insemination programme. *Andrologia* 2001; 33: 135-41.

73. Steures P, Van der Steeg JW, Mol BW, Eijkemans MJ, Van der Veen F, Habbema JD, et al. CECERM (Collaborative Effort in Clinical Evaluation in Reproductive Medicine). Prediction of an ongoing pregnancy after intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2004; 82: 45-51.
74. Yavuz A, Demirci O, Sözen H, Uludogan M. Predictive factors influencing pregnancy rates after intrauterine insemination. *Irán J Reprod Med* 2013; 11 (3): 227-234.
75. Goldman RH, Batsis M, Petrozza JC, Souter I. Patient-specific predictions of outcome after gonadotropin ovulation induction/intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2014; 101(6): 1649-55.
76. Jeon YE, Jung JA, Kim HY, Seo SK, Cho S, Choi YS, et al. Predictive factors for pregnancy during the first four intrauterine insemination cycles using gonadotropin. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29(9): 834-8.
77. Azantee YW, Murad ZA, Roszaman R, Hayati MY, Norsina MA. Associated factors affecting the successful pregnancy rate of intrauterine insemination at International Islamic University Malaysia (IIUM) Fertility Centre. *Med J Malaysia* 2011; 66(3): 195-8.
78. Merviel P, Heraud MH, Grenier N, Lourdel E, Sanguinet P, Copin H. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): an analysis of 1038 cycles and a review of the literature. *Fertil Steril* 2010; 93(1): 79-88.
79. Ibérico G, Vioque J, Ariza N, Lozano JM, Roca M, Llácer J, et al. Analysis of factors influencing pregnancy rates in homologous intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2004; 81(5): 1308-1313.
80. Zadehmodarres S, Oladi B, Saedi S, Jahed F, Ashraf H. Intrauterine insemination with husband semen: an evaluation of pregnancy rate and factors affecting outcome. *J Assist Reprod Genet* 2009; 26(1): 7-11.

81. Kamath MS, Bhave P, Aleyamma T, Nair R, Chandy A, Mangalaraj AM, et al. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination: A prospective study of factors affecting outcome. *J Hum Reprod Sci* 2010; 3(3): 129-34.
82. Park SJ, Alvarez JR, Weiss G, Von Hagen S, Smith D, McGovern PG. Ovulatory status and follicular response predict success of clomiphene citrate-intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2007; 87(5): 1102-7.
83. Ashrafi M, Rashidi M, Zolfaghari Z. The role of infertility etiology in success rate of intrauterine insemination cycles: An evaluation of predictive factors for pregnancy rate. *Int J Fertil Steril* 2013; 7(2): 100-7.
84. Valverde JA. Factores predictores de embarazo en inseminación intrauterina. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Madrid; 2002.
85. Aydin Y, Hassa H, Oge T, Tokgoz VY. Factors predictive of clinical pregnancy in the first intrauterine insemination cycle of 306 couples with favourable female patient characteristics. *Hum Fertil* 2013; 16(4): 286-90.
86. Speyer BE, Abramov B, Saab W, Doshi A, Sarna U, Harper JC, et al. Factors influencing the outcome of intrauterine insemination (IUI): age, clinical variables and significant thresholds. *J Obstet Gynaecol* 2013; 33(7): 697-700.
87. Matorras R, Matorras F, Expósito A, Martínez L, Crisol L. Decline in human fertility rates with male age. A consequence of a decrease in male fecundity with aging? *Gynecol Obstet Invest* 2011; 71: 229-35.
88. Dickey RP, Pyrzak R, Lu PY, Taylor SN, Rye PH. Comparison of the sperm quality necessary for successful intrauterine insemination with World Health Organization threshold values for normal sperm. *Fertil Steril* 1999; 71(4): 684-9.
89. Dehghani R, Aflatoonian A, Davar R, Farid M. A comparison of pregnancy rate before and after the administration of hCG in intrauterine insemination. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289(2): 429-32.



90. Isa A, Abu-Rafea B, Alasiri S, Binsaleh S, Ismail K, Vilos G. Age, body mass index, and number of previous trials: Are they prognosticators of intra-uterine-insemination for infertility treatment? *Int J Fertil Steril* 2014; 3 (8): 255-60.
91. Van Waart J, Kruger TF, Lombart CJ, Ombelet W. Predictive value of normal sperm morphology in intrauterine insemination: a structured literatura review. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 495-500.
92. Boomsma CM, Heineman MJ, Cohlen BJ, Farquhar C. Semen preparation techniques for intrauterine insemination. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3).
93. Bendsorp AJ, Cohlen BJ, Heineman MJ, Vandekerckhove P. Inseminación intrauterina para la subfertilidad masculina. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; 4.
94. Matorras R, Recio V, Corcóstegui B, Rodríguez-Escudero FJ. Recombinant human FSH versus highly purified urinary FSH: a randomized study in intrauterine insemination with husbands' spermatozoa. *Hum Reprod* 2000; 15(6): 1231-4.
95. Speroff L, Fritz MA. Inducción de la ovulación. En: Speroff L, Fritz MA (eds.) *Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad*. 2ª Edición en español. Madrid: Wolters Kluwer Health España; 2006. 1175-213.
96. Ragni G, Somigliana E, Vegetti W. Timing of intrauterine insemination: where are we? *Fertil Steril* 2004; 82(1): 25-35.
97. Cantineau AE, Janssen MJ, Cohlen BJ, Allersma T. Enfoque sincronizado para la inseminación intrauterina en parejas con subfertilidad. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; 4.
98. Dickey RP. Strategies to reduce multiple pregnancies due to ovulation stimulation. *Fertil Steril* 2009; 91(1): 1-17.