



**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA**

# **PERFIL DE LAS GESTANTES EN LA UNIDAD DE REPRODUCCIÓN**

**TESIS DOCTORAL**

**ANA GAITERO MARTÍNEZ**

**Madrid, 2008**

**CAPÍTULO 1:**  
**INTRODUCCIÓN**

---

## **1.1 ESTERILIDAD: ANTECEDENTES, EPIDEMIOLOGÍA Y ESTADO ACTUAL:**

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

Hoy, para definir a las parejas con problemas para conseguir embarazo se utiliza el término infertilidad, entendiéndose como dificultad para concebir (1).

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

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

Todas estas estimaciones, basadas en estudios demográficos, deben de evaluarse con mucha cautela, pues son imprecisas y difíciles de contrastar: Describen la frecuencia de parejas sin hijos, infravalorando las esterilidades secundarias, las adopciones y las parejas con hijos después de seguir tratamientos de reproducción asistida y sobrevaloran las nuliparidades voluntarias.

Además, la capacidad reproductiva natural del hombre es difícil de calcular, pues va a depender en gran parte de factores socioculturales, que, no sólo varían entre culturas, sino que también cambian con el tiempo (6).

Por todo esto, para estudiar la capacidad reproductiva humana se han intentado buscar modelos demográficos donde los factores socioculturales influyan lo menos posible, y así, entre estos modelos, destaca el de la secta protestante de los hutteritas: Secta fundada por Hutter en 1529, con comunidades concentradas actualmente en Estados Unidos y Canadá, con 3 peculiaridades en su doctrina muy interesantes a nivel demográfico: La primera es que viven en comunidades. La comunidad ayuda al matrimonio y le construye una vivienda, proporciona un medio de vida a sus miembros y alimenta y educa a sus hijos, la contracepción está prohibida y los hijos fuera del matrimonio son casi inexistentes. Por todo lo anterior, no hay inconveniente en tener un número elevado de hijos. La segunda característica es que el matrimonio se produce siempre después del bautizo, a los 17 años y la tercera es que todos sus datos demográficos quedan recogidos en el libro de la iglesia, lo que permite un registro casi perfecto (3,7).

Así, en esta población se ha visto que la incidencia de esterilidad primaria (parejas sin embarazo al año del matrimonio) es del 12%. Y la de esterilidad secundaria (sin 2º embarazo a los 3 años del primero) es del 5,4% (8).

También en esta población se pone en evidencia la disminución de la capacidad reproductiva con el aumento de la edad materna (8,9).

La incidencia global de esterilidad ha cambiado poco a lo largo de los años, aunque exista la sensación colectiva de que la capacidad de fecundidad está descendiendo.

Esta sensación está penetrando en la sociedad actual debido a cambios, en las últimas décadas, que conviene destacar:

Por un lado, cambios sociales, como la creciente presencia de las mujeres en la actividad laboral, de manera particular en España, donde la sociedad en su conjunto, y sobre todo su mitad femenina, han vivido un acelerado y profundo proceso de transformación en las últimas décadas.

Esto hace que exista un mayor interés por parte de la mujer en la educación y carrera profesional. Así, mientras en 1977 apenas un 5% de las mujeres entre 20 y 34 años tenía estudios superiores, en el 2001 este porcentaje alcanzaba el 35%. Actualmente, un 58% de los licenciados universitarios son mujeres (10).

Esta tendencia, unida a los matrimonios cada vez más tardíos (la edad media para el primer matrimonio en 2005 fue de 33,35 años para los hombres y 30,46 años para las mujeres, mientras que en 1980 era de 26,2 y 23,8 años respectivamente), al aumento de los divorcios (en España el matrimonio sigue siendo un factor decisivo para la maternidad, aunque el porcentaje de hijos fuera del matrimonio está aumentando en los últimos años) y al fácil acceso a los servicios de planificación familiar hacen retrasar la edad de gestación.

En consecuencia, paulatinamente, la media de edad de las mujeres en el momento de la maternidad en España se está retrasando, como muestran los siguientes datos:

A mediados de la década de los 70, aproximadamente un 70% de las mujeres con estudios elementales y un 44% de las mujeres con estudios superiores, habían sido madres al cumplir los 25 años. A mediados de los 90, sólo un 2% de las mujeres con estudios superiores y un 41% de las mujeres

con estudios elementales habían experimentado la maternidad antes de los 25 años.

Así, antes de 1996, las mujeres españolas entre 25 y 29 años eran las que aportaban las tasas más altas de fecundidad y desde entonces hasta el 2000, son las de 30-34 años las que ocupan ese lugar, incrementándose además el porcentaje de mujeres de 35-39 años que son madres por primera vez (un 17% en el año 2000) (10).

En el 2005, la edad media de la mujer española al nacimiento del primer hijo fue de 29.3 años (28.8 años en 1990) (10).

Por lo tanto, es un hecho que, en España, cada vez son más las mujeres que optan por retrasar la maternidad, y esto, unido a que la incidencia de enfermedades que afectan negativamente a la fertilidad aumenta con la edad materna (miomas uterinos, endometriosis...), hace que aumente el número de mujeres estériles o insuficientemente fértiles.

No hay que olvidar, para entender la percepción que la sociedad tiene actualmente de los problemas de esterilidad, los espectaculares avances tecnológicos que se han dado lugar en los últimos 30 años en este campo:

La introducción de la fecundación in vitro y otras técnicas de reproducción asistida y el progreso en el conocimiento del ciclo ovárico y biología de la reproducción han logrado mejorar de forma espléndida el pronóstico de la pareja estéril.

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

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

Todos estos factores hacen que la esterilidad se haya hecho más notoria y más aceptada socialmente y que las parejas con dificultades para concebir cada vez estén más dispuestas a solicitar un diagnóstico y tratamiento adecuado (11).

Así, aunque la prevalencia de la esterilidad no ha variado significativamente, sí ha aumentado la demanda de tratamientos para lograr la gestación deseada (12).

## 1.2 PAREJAS EN LA UNIDAD DE REPRODUCCIÓN

Se calcula que unas 600.000 parejas españolas sufren problemas de fertilidad y una de cada 1.000 deberá recurrir a algún método de reproducción asistida para poder concebir un hijo (13).

Desde el punto de vista médico, la dificultad para conseguir gestación debe considerarse como un proceso patológico, pues supone una pérdida en el bienestar psíquico de la pareja, componente fundamental de la salud (5).

En la Unidad de Reproducción, se utilizan diferentes tratamientos o técnicas para lograr el mismo objetivo: la gestación.

Así, se pueden obtener distintos tipos de embarazos según la técnica o tratamiento seguidos:

En ocasiones, se consiguen **embarazos espontáneos** independientes de tratamiento. Este hecho, ha sido observado entre el 21 y

66% de todas las gestaciones en parejas con antecedentes de esterilidad. Este tipo de embarazo se ha asociado a una variedad de condiciones médicas como: Esterilidad idiopática, endometriosis, como respuesta a placebo al ingresar en centros de referencia para completar el estudio de esterilidad... (14-17).

Si las probabilidades de embarazo espontáneo son altas (se han descrito diversos modelos predictores de gestación espontánea en parejas con antecedentes de esterilidad basados en el tiempo de esterilidad, el tipo, la edad de la mujer, la calidad espermática...) se podría aconsejar a la pareja la actitud expectante, y si las probabilidades son bajas, debería ofrecérseles la posibilidad de inicio de tratamiento (18-20).

También se obtienen **embarazos durante el estudio de esterilidad**, secundario a procesos de estudio del factor tubárico como histerosalpingografía, del factor cervical como el test postcoital, en parejas con factor masculino severo... (16)

Si se decide cirugía previa al tratamiento (esta decisión va a depender de una correcta anamnesis y un estudio exhaustivo de la pareja estéril), también se pueden obtener **gestaciones posteriores a la cirugía**, ésto se ha logrado tras laparoscopias diagnósticas, tras quistectomías en pacientes con endometriosis, tras histeroscopias quirúrgicas... (21-24)

Se pueden conseguir **gestaciones con tratamiento médico** (gestágenos, clomifeno...) sin más intervención por parte del especialista (25,26) o **gestaciones con coito dirigido**, si además de inducir la ovulación, controlamos el ciclo y aconsejamos el día preciso de la relación sexual (27-29).



Si además de inducir la ovulación y controlar el ciclo, realizamos una inseminación intrauterina, obtendremos **embarazos tras inseminación intrauterina conyugal** (30-34).

Y además, se ha observado que también se obtienen embarazos tras un ciclo de inducción ovárica, serán **embarazos en el ciclo de descanso**.

Posteriormente a la inducción de la ovulación, se pueden aplicar distintas técnicas de reproducción asistida, con distintos riesgos y costes para la pareja, como la fecundación in vitro (FIV), microinyección espermática intracitoplasmática (ICSI), con gametos propios o de donante.... (35,36).

Si podemos conseguir embarazos, mediante distintas intervenciones, ante una pareja estéril ¿Cuál es la primera opción que deberíamos ofrecer?

Actitud expectante, cirugía, tratamiento médico, coito dirigido, inseminación intrauterina conyugal, fecundación in vitro... Esto va a depender de las características de la pareja (37-39).

Por ello, el primer paso fundamental en este proceso es el diagnóstico de la pareja estéril.

Las causas de la esterilidad pueden ser múltiples, y con cierta frecuencia son mixtas (masculinas y femeninas) (40).

Clásicamente se dividían en los siguientes factores: Ovárico, cervical, uterino, tubárico y masculino, incorporándose después el factor inmunológico y el psicológico, que junto con las esterilidades de origen desconocido permiten catalogar etiológicamente todos los casos (5).

El diagnóstico de la pareja estéril se consigue con técnicas sencillas (como la anamnesis, la analítica hormonal en primera fase...) o con técnicas más complejas (como la valoración de la permeabilidad tubárica mediante

histerosalpingografía, la valoración de parámetros espermáticos, cariotipo de la pareja...) pero es esencial para llegar a conseguir el embarazo (41).

## 1.3 TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

### Historia de las Técnicas de Reproducción Asistida (TRA)

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

Ya en el año 1350 antes de Cristo, los egipcios sentían curiosidad por los problemas de esterilidad, y dejaban testimonio de ello en los bajorrelieves que aún hoy se conservan en el templo de Kom Ombo.

*Aristóteles* (384-322 a.C.) empleó gran parte de su tiempo estudiando el proceso de reproducción (*Historia Animalium*) y hasta en la India se han encontrado textos metafísicos sobre la naturaleza de la reproducción humana (100-300 d. C). También descubrimos referencias al problema de la esterilidad en tratados de *Hipócrates*, *Galeno*, *Avicena*...

*Harvey* (1578-1657) nos dejó un tratado con sus conclusiones, *De generatione animalium*, y hasta el siglo XVII, con *Antonio Van Leeuwenhoek*, no aparecen estudios rigurosos de la fertilidad.

Hasta entonces, prácticamente se basaban en supersticiones y observaciones casuales, pero con *Van Leeuwenhoek* (1632-1723), uno de los primeros microscopistas y su descubrimiento del semen humano, se inicia la exploración biológica de la fertilidad. Este investigador descubrió, mientras

observaba el semen de un hombre con gonorrea “una multitud de animáculos vivos, progresando con un movimiento serpentiforme de la cola y nadando a modo de una anguila”. Existían 2 teorías, según se concediera más importancia al huevo (ovistas) o a los espermatozoides (espermatistas). Prevalcían las teorías espermatistas y así, el vocablo “espermatozoide” proviene del griego “sperien”, que significa sembrar.

Ya en 1555, *Vesalius* había descrito los folículos ováricos y el cuerpo lúteo y posteriormente sus discípulos describieron las trompas de Falopio.

En 1667, *Stensen* propone que en los ovarios se sitúan los ovocitos y *Regnier de Graaf* describe los folículos de Graaf.

En Italia, *Lazaro Spallanzani*, en 1779, muestra que el líquido seminal es esencial para la fecundación y obtiene renacuajos poniendo en contacto ovocitos de rana con semen de anfibio, posiblemente el primer acercamiento de la historia a la fecundación in vitro (42).

En nuestro país, *Gregorio Marañón*, nos relata lo que podríamos denominar la primera inseminación de la historia:

El rey Enrique IV de Castilla “El Impotente”, se casó en segundas nupcias con Juana de Portugal. Después de 6 años sin conseguir descendencia, el Rey, en su desesperación, consultó con el maestro Somaya, un médico judío que practicaba inseminaciones al ganado. La Reina se sometió asiduamente a esta práctica, en la que se introducía un tubo de oro por la vagina y a través de éste se depositaba el semen.

Lo que no nos aclara la historia es la procedencia del semen, si del Rey (Inseminación Artificial Conyugal, IAC) o de un amigo y fiel cortesano: Don Beltrán de la Cueva (Inseminación Artificial con semen de donante, IAD).

Lo cierto es que la Reina tuvo 2 embarazos, uno resultó en el nacimiento de la Infanta Juana (1462) y el otro en aborto. Años después la Reina, animada por su propio esposo, tuvo un amante del cual nacieron dos hijos más. Todas estas circunstancias fueron hábilmente aprovechadas por los enemigos de la corte para dudar de la paternidad de la Infanta Doña Juana a la que apodaron “La Beltraneja”.

En el Renacimiento surgen varios tratados acerca de la esterilidad, como el *Libro del Arte de las comadres o madrinas*, de *Damián Carbón*, (con un libro de instrucciones para matronas, que sugiere que las mujeres estériles pedían consejo a las matronas, no a los médicos), el *Tratado de la Esterilidad de los hombres y mujeres*, de *Lobera de Ávila* (donde se describen pruebas diagnósticas empíricas o medidas terapéuticas como el Trendelenburg para concebir), el libro *De las pasiones de la madre*, de *López Villalobos* o el tercer libro de *De Mullerium*, de *Luis Mercado*, donde se describen los conocimientos de la época acerca de la esterilidad (43).

Posteriormente, y ya en el resto del mundo, es en 1794, cuando *John Hunter* relaciona las gestaciones múltiples con 2 o más cuerpos lúteos (se desarrolla el conocimiento de la fisiología ovárica) y publica estudios para la inseminación artificial intrauterina (la primera documentada). Hay que destacar también los estudios de *Sims*, en 1850, para la inseminación artificial intracervical de donante.

En 1862, *Carlst Von Bauer* identifica el ovocito y las primeras fases embrionarias, describiendo la notocorda y publicando: “*De ovi mammaliun el hominis genesi*”.

También, en el siglo XIX, además de constatarse que los espermatozoides estaban presentes en los testículos de muchos animales, *Provost* y *Dumas* demostraron que eran imprescindibles para la fecundación

de ovocitos de rana. Y *Pringsteim*, en 1856, observó la penetración del espermatozoide en la célula femenina.

En 1838, en Francia, *Girault* publica una serie de 12 casos de IAC y en 1866, el americano *James Marion* publica un libro acerca de la esterilidad humana con un capítulo dedicado a la inseminación artificial. Ya en 1884, *Pancoast* realiza con éxito en un matrimonio una inseminación artificial con semen de donante (el marido presentaba azoospermia), y en 1887 encontramos la primera referencia a la inseminación artificial con semen de donante (*Montegazza*).

Es así, progresivamente y con la introducción de métodos epidemiológicos, como se produce un progreso sustancial en el conocimiento de la infertilidad (42).

Los primeros intentos de fecundación in vitro usando gametos animales se publicaron por *Shenken* en 1878 y por *Long* en 1912, pero los criterios utilizados eran imprecisos y no es hasta 1963 cuando *Yanagimochi* y *Chang* publican la primera fecundación in vitro exitosa usando semen capacitado (en 1958 *Austin* y *Bishop* habían descrito la reacción acrosómica previa a la penetración del espermatozoide en la zona pelúcida).

Coincidiendo con todos estos avances, hay que destacar el desarrollo en el conocimiento de la fisiología ovárica y el papel de las gonadotropinas en la reproducción. *Donini et al.* en 1964, fueron capaces de extraer gonadotropinas a partir de la orina de mujeres menopáusicas y se conocieron las propiedades de la HCG para estimular la ovulación.

El primer artículo de FIV en humanos fue escrito por *Edwards et al.* en 1965, describiendo los cambios en los ovocitos y es el 25 de Julio de 1978,

cuando nace Louise Brown y se describe el primer nacimiento humano tras una FIV, cuando, para muchos especialistas, comienza todo:

Sus padres, Lesley y John Brown, habían intentado tener descendencia durante nueve años, pero Lesley, con 30 años, tenía las trompas de Falopio ocluidas. Entonces solicitaron consejo a Patrick Steptoe, un ginecólogo del Hospital General de Oldham, y a Robert Edwards, fisiólogo de Cambridge, que llevaban investigando en el Reino Unido soluciones alternativas a la concepción desde mediados de los 60.

Así, Lesley se sometió con éxito a la técnica de fecundación in vitro, por entonces experimental, y el 25 de julio de 1978 nació Louise.

Actualmente, más de un millón de niños han nacido gracias a esta técnica.

En España, no es hasta 1984, en Barcelona, cuando nace Victoria Anna, la primera niña española nacida tras una FIV.

Hoy, cuando Louis Brown está casi al borde de los 30 años, los avances en embriología, en farmacología de la reproducción y en fisiología ovárica han crecido exponencialmente y han aparecido nuevas técnicas de reproducción desde entonces:

En 1981, *Lenz et al* describen la monitorización y aspiración folicular por medio de ultrasonidos (previamente se obtenían por laparoscopia) y en 1985 se describen las técnicas de aspiración por medio de la ecografía transvaginal (44).

En 1984, *Lutjen et al* publican su primer nacimiento tras FIV con semen de donante.

En 1986 *Chen* anuncia el primer éxito de una FIV con embriones congelados y empiezan a usarse las técnicas GIFT (transferencia intratubárica de gametos, los gametos se transfieren directamente a las trompas de Falopio de la paciente) y ZIFT (transferencia intratubárica del cigoto), hoy prácticamente en desuso porque no aumentan las tasas de gestación significativamente con respecto a la FIV convencional.

En 1988, se aprueban en España las leyes sobre técnicas de Reproducción Asistida y sobre donación y utilización de embriones humanos.

En 1989, el diagnóstico genético preimplantatorio se utiliza por primera vez para detectar enfermedades hereditarias y en 1992 surge la técnica de ICSI (microinyección espermática).

En 1997 aparecen técnicas de transferencia citoplasmática (el núcleo del ovocito materno se transfiere al óvulo de una donante) y así progresivamente (45,46).

Todos estos avances siguen mostrando que el reto de la Reproducción Humana sigue sin solucionarse (todavía no se consigue gestación en todos los casos y aún no se han logrado “sintetizar” óvulos y espermatozoides, por ejemplo).

Hoy, además de utilizar estas técnicas para ayudar a parejas con problemas de esterilidad, se ha ampliado su utilidad para parejas con enfermedades genéticas, y esto plantea nuevas situaciones éticas y legales en la práctica médica que en muchas ocasiones dificultan los avances en la Medicina de la Reproducción (47,48)

## TRA EN LA ACTUALIDAD

Como se ha descrito anteriormente, existen multitud de opciones disponibles para ayudar a las parejas con problemas de esterilidad. En España, las más utilizadas son:

**INSEMINACIÓN INTRAUTERINA CONYUGAL:** Consiste en el depósito intrauterino de solución espermática en el momento de la ovulación, esto implica la necesidad de sincronizar la inseminación con la ovulación, bien en un ciclo natural o con estimulación ovárica. La tasa de éxito, expresada en embarazo por inseminación, va del 9 al 24%, según autores. Esta variación se debe a los diferentes criterios de indicación y selección de pacientes, a los distintos protocolos de estimulación y monitorización del ciclo, distintas técnicas de capacitación del semen y al número de inseminaciones por tratamiento.

Las indicaciones actuales para la inseminación intrauterina conyugal son las siguientes:

- Factor masculino leve-moderado.
- Factor coital
- Factor cervical
- Factor ovulatorio
- Esterilidad idiopática
- Endometriosis
- Factor inmunológico

**FIV:** unión de un óvulo y un espermatozoide en un medio de cultivo en el interior de un incubador que reúne las oportunas condiciones de temperatura, humedad y concentración de gases.



Se pueden utilizar gametos de la pareja o de donante (FIV con donante de semen o con donante de óvulos) o transferir embriones congelados (procedentes de ciclos de FIV previos con excesivo número de embriones).

Sus indicaciones son:

- Factor tuboperitoneal
- Factor masculino
- Esterilidad idiopática
- Endometriosis
- Esterilidad multifactorial
- Fallo de otras técnicas

ICSI: La microinyección intracitoplasmática de espermatozoides consiste en la introducción, mediante una microaguja, de un espermatozoide en el citoplasma del óvulo, con las siguientes indicaciones:

- Factor masculino grave
- Fracaso de técnicas previas
- Diagnóstico genético preimplantacional
- Enfermedades infecciosas en el varón
- Mala calidad ovocitaria

Existen otras técnicas, como la GIFT (transferencia de gametos a la trompa, coincidente con la FIV en sus etapas iniciales de estimulación), o la ZIFT -TET

(transferencia de cigotos (ZIFT) o de los embriones ya divididos a la trompa (TET)), menos empleadas actualmente (49).

Por otra parte, disponemos de alternativas menos agresivas que se pueden utilizar según las características de cada pareja (según el tiempo de evolución de la esterilidad, la edad de la mujer...) como inducir la ovulación únicamente, la técnica del coito dirigido con o sin inducción de la ovulación, el soporte de la fase lútea con gestágenos, o incluso la actitud expectante.

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

- Citrato de clomifeno: Fácil de usar y económico, hay controversia en los estudios respecto a las tasas de gestación que consigue (50,51).
- HMG: Gonadotropina obtenida a partir de la purificación de la orina de la mujer menopáusica. De aplicación intramuscular, ha sido muy empleada, pero debido a su alto grado de impurezas y a la aparición de las nuevas FSH, cada vez se usa menos. Su componente de LH no beneficia a las pacientes con alteraciones ovulatorias o SOP, aunque todavía se sigue utilizando ya que se precisa menos dosis, con menos duración del tratamiento y menor coste (52).
- FSH muy purificada: De mayor pureza que la HMG.
- FSH recombinante: De aplicación subcutánea y con un 100% de pureza, no contienen LH.
- HCG (urinaria a partir de orina de mujeres menopáusicas o recombinante): Se utiliza para inducir el pico de LH y la ovulación cuando se logran folículos óptimos.

Así, según la hora de administración de la HCG se calcula el momento ideal para realizar la TRA elegida (la ovulación se produce de 24 a 36 horas después de la administración de la HCG) (53-55).

Existen múltiples protocolos de tratamiento según los autores, pero todos se apoyan en la administración inicial de inductores de la ovulación (citrato de clomifeno o gonadotropinas) hasta conseguir folículos de al menos 17 mm, (el número varía dependiendo de la técnica a utilizar) momento en el cual se administra HCG (también en dosis variables según autores) y se programa la técnica más adecuada en cada caso (49).

El Registro de Actividad de la SEF del año 2003, que acumula los datos de 76 centros participantes, recoge que la técnica más utilizada en estos centros fue la microinyección espermática (68,8% del total), con una tasa de embarazo por ciclo del 30,1% superando en un 1% a la misma tasa obtenida por la fecundación in vitro (29,1%) Esta diferencia se explica porque la microinyección espermática elimina el riesgo de un fallo total de fecundación, por lo que aumenta las probabilidades de conseguir un embarazo; sin embargo es más costosa y no siempre es necesaria.

Por este motivo, sólo se emplea cuando se detecta un factor masculino severo (ausencia o mala calidad de los espermatozoides), cuando ha fallado la FIV o cuando el óvulo dificulta la entrada del espermatozoide por sí mismo.

Este Registro también recoge los datos de 31544 ciclos de FIV/ICSI iniciados en el año 2003, y encuentra que la tasa de embarazos por ciclo de FIV fue de 29,1% y que más de la mitad de los ciclos (55,7%) se realizaron en mujeres mayores de 35 años.

En el caso de la Inseminación Artificial (IAC/ IAD), la técnica de reproducción asistida más sencilla, el Registro SEF muestra también un aumento considerable del número de centros participantes, así como de ciclos analizados (el registro de 2002 solamente contó con la participación de 75 centros que aportaron datos sobre 17177 ciclos y el registro de 2003 recogió los datos relativos a 95 centros, con 19297 ciclos), encuentra que la IAC es la que más se practica, concretamente en un 79,4% de los casos. Sin embargo, es la IAD la que consigue una tasa de gestación más elevada: un 21% frente al 14,5% de la IAC (13).

Uno de los efectos secundarios más temidos de la reproducción asistida es el embarazo múltiple. De hecho, erradicar los embarazos de más de dos fetos y minimizar los gemelares es uno de los objetivos de las Sociedades Europeas de Fertilidad (56,57).

Los datos en España confirman que, aunque la tasa de embarazos múltiples continúa siendo elevada, podemos hablar de una ligera tendencia a la baja.

Según el último Registro FIV/ICSI, se produce en 29 de cada 100 casos, frente al 33% del año 2002. Se observa además una clara disminución de los embarazos de 3 y más fetos: de 9,2% en 2000 y 5,8% en 2002 a 4,3% en 2003.

La Inseminación Artificial Conyugal registra un riesgo de gestación múltiple inferior, al darse en un 14,8% de los casos. De este modo, la gran mayoría (85,2%) de los embarazos conseguidos a través de esta técnica fueron únicos; mientras que solamente un 12,2% fueron gemelares, y un 2,6% de tres o más fetos (13).

## **TRA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO**

Entre todas las técnicas de reproducción asistida existentes, en el Hospital Universitario Puerta de Hierro, debido a las limitaciones de presupuesto del Sistema Nacional de Salud, sólo se oferta la técnica de la Inseminación Artificial Conyugal (58).

La inseminación intrauterina conyugal es, hoy por hoy, una técnica sencilla, efectiva y ampliamente aplicada (en muchos casos de primera elección) (32, 33,59-64).

Algunas investigaciones demuestran que puede ser considerada más efectiva y menos costosa que la FIV (65).

Así, constituye una alternativa terapéutica válida y al alcance de muchos ginecólogos para el tratamiento de la esterilidad.

Además, en el Hospital Universitario Puerta de Hierro se han obtenido embarazos con coito dirigido, tras cirugía, tras tratamiento médico, durante el estudio de esterilidad y gestaciones espontáneas independientes de tratamiento.

## **1.4 TIPOS DE ESTUDIOS EN MEDICINA DE LA REPRODUCCIÓN**

Los estudios epidemiológicos en Medicina de la Reproducción han ido íntimamente ligados al espectacular desarrollo de las técnicas de fecundación asistida (66).

Gracias a ellos, conocemos o intentamos resolver cuáles son los procedimientos más efectivos, cuáles son las pautas de tratamiento más

eficaces o qué características pueden predecir el éxito de una intervención (67).

Aunque los resultados no son siempre concluyentes, o incluso algunas deducciones sean opuestas, pueden marcarnos una línea de actuación para mejorar la práctica clínica, o incluso abrir vías de investigación (68).

Habitualmente, los tipos de estudio que se han empleado han sido estudios de casos y controles y estudios de cohortes:

#### ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES:

Se identifican los casos en los que se ha obtenido gestación y se comparan con las parejas en las que no se ha logrado el embarazo.

Es un estudio epidemiológico, observacional, analítico, retrospectivo, en el que los sujetos son seleccionados en función de que tengan (casos) o no tengan (control) una determinada característica (embarazo).

Una vez seleccionados los individuos en cada grupo, se investiga si estuvieron expuestos o no a una característica de interés (tipo de tratamiento, por ejemplo) y se compara la proporción de expuestos en el grupo de casos frente a la del grupo de controles. La relación entre uno o varios factores relacionados con el embarazo (edad materna, tipo de esterilidad, duración de la esterilidad...) se examina comparando la frecuencia de exposición a éste u otros factores entre los casos y los controles.

Los controles deben ser comparables a los casos en el sentido de haber tenido la misma probabilidad de haber estado expuestos.

### ESTUDIO DE COHORTES (O DE SEGUIMIENTO):

Las parejas se identifican según estén expuestas a un factor o no, son seguidas durante un período de tiempo y se observa la frecuencia de aparición de distintas variables.

Pueden ser prospectivos o retrospectivos dependiendo de cuando se inicie el estudio (cuando los embarazos no han ocurrido aún o cuando ya se han producido) (69).

Así, hasta ahora, la mayoría de los estudios que evalúan los factores predictores de éxito de las técnicas de reproducción asistida, y en particular de la inseminación intrauterina conyugal, comparan ciclos de mujeres en los que se ha obtenido gestación (casos), con ciclos de mujeres en los que no se ha obtenido gestación (controles) (63,70-74), sin tener en cuenta que las mujeres con los ciclos sin éxito podían no ser “capaces de éxito” con esta técnica (calidad ovocitaria subóptima, movilidad tubárica deficiente...). Es decir, que comparan el ciclo de éxito de una mujer de 32 años, con esterilidad secundaria y diagnóstico de factor ovulatorio, con el ciclo sin éxito de una mujer de 38 años, con esterilidad primaria y endometriosis.

Para evitarlo, deberíamos estudiar los ciclos de éxito de una pareja y compararlos con los ciclos “fracaso” de la misma pareja. Así, la pareja es caso (ciclo gestación) y control de sí misma (ciclo no gestación).

Este diseño se denomina: “Estudio cruzado de casos”.

### ESTUDIO CRUZADO DE CASOS:

Inicialmente propuesto por MacLure en 1991, consiste en la comparación del estado de exposición de un caso (el ciclo de estimulación ovárica en el que se consigue la gestación), con el mismo caso en un

momento anterior (el ciclo de estimulación ovárica previo en el que no se consigue gestación).

Es especialmente apropiado para estudiar exposiciones agudas (tipo de tratamiento) que producen un cambio transitorio en el riesgo de sufrir una condición (embarazo) (75).

A diferencia del estudio clínico aleatorio con diseño en paralelo (estudios de cohortes y caso control), donde cada una de las parejas recibe solo una intervención y los resultados obtenidos en cada uno de los grupos se comparan entre sí, en el estudio cruzado de casos, cada sujeto actúa como su propio control.

Cada paciente recibe aleatoriamente, en un primer período, una intervención (un ciclo de estimulación ovárica con inseminación intrauterina conyugal posterior) y en un segundo período, otra (otro ciclo de estimulación ovárica con IAC). Ambos períodos deben estar separados por una fase de blanqueo, para permitir que el paciente vuelva a su estado inicial.

Los individuos sirven como controles de sí mismos. Así, todas las características individuales fijas que pudieran confundir (la edad de la paciente, el tipo de esterilidad, la duración de la misma, la calidad ovocitaria, la calidad espermática del paciente...) están controladas.

Y contestaría a la pregunta ¿Qué dato tiene este ciclo de éxito que no ha ocurrido en el ciclo previo, si todas las características fijas se mantienen? (76).



## **CAPÍTULO 2**

### **JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO Y**

### **OBJETIVOS**

---

## JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

En la actualidad, es muy útil y oportuno realizar un estudio como éste, pues cada vez más parejas acuden a la Unidad de Reproducción buscando un tratamiento eficaz que solucione su dificultad para obtener la gestación deseada.

Sería interesante conocer los “distintos perfiles” de las parejas para intentar ofrecerles la técnica más rápida, eficaz y segura según el problema que presenten.

Si estudiamos las características epidemiológicas de las parejas que han logrado el “éxito”, y examinamos cómo han llegado a conseguirlo, separándolas según el modo de obtención de embarazo, posiblemente podamos conseguir un protocolo de actuación ante la pareja estéril que nos asegure la vía más ágil y segura en cada caso.

Si llegamos a un diagnóstico correcto de la pareja estéril, y teniendo en cuenta todas sus características, tal vez podamos encauzar el proceso a la actitud expectante durante un tiempo razonable (en los casos de buen pronóstico) o al tratamiento activo (en los casos que se puedan beneficiar de ellos) y así evitar los “sobretamientos”, con sus costes, riesgos y esperas innecesarias.

Por otro lado, en el caso de que la técnica elegida sea la inseminación intrauterina conyugal, sería muy provechoso reconocer los factores predictores de éxito en cada ciclo de estimulación ovárica, para así intentar reproducirlos en cada ciclo y lograr el embarazo con el menor número de ciclos.

Estudiando a las parejas que han obtenido gestación mediante la inseminación intrauterina conyugal, quizá podamos distinguir las diferencias entre los ciclos fallidos y los ciclos de éxito y así descubrir prácticas o indicadores que nos ayuden a modificar los ciclos y a mejorar las tasas de gestación, objetivo a conseguir siempre en una Unidad de Reproducción.

Así, en este estudio se distinguen 2 análisis diferenciados:

- A. ANÁLISIS DEL TOTAL DE GESTACIONES OBTENIDAS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO, COMPARACIÓN CON PACIENTES QUE NO HAN CONSEGUIDO GESTACIÓN Y COMPARACIÓN ENTRE GRUPOS DE GESTACIÓN OBTENIDOS.
- B. ANÁLISIS DE LAS GESTACIONES OBTENIDAS POR IAC INCLUIDAS EN EL ESTUDIO CRUZADO DE CASOS.

En consecuencia, los objetivos que propongo son los siguientes:

- 1. Descripción y análisis de las gestaciones obtenidas en la Unidad de Reproducción del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Madrid.**
- 2. Determinar las características epidemiológicas y clínicas de la pareja infértil que faciliten la predicción del éxito de una u otra intervención médica y puedan ayudarnos a ofrecerles la mejor opción.**
- 3. Establecimiento de unas pautas de conducta aplicables a nuestra población en función de las características de la pareja estéril.**

4. En el caso de las parejas que han obtenido embarazo mediante la inseminación intrauterina conyugal, comparar el ciclo de éxito (obtención de embarazo) con el previo sin éxito y determinar los factores pronósticos para la obtención de embarazo.

### **HIPÓTESIS del estudio:**

1. Identificar el perfil de las parejas que obtienen gestación en la Unidad de Reproducción para predecir su “tipo de embarazo” más probable y así iniciar el procedimiento más adecuado, rápido, eficaz y seguro en cada caso.

2. Identificar si existe algún factor diferencial entre ciclo éxito y ciclo fracaso, que podría servir para modificar ciclos y así aumentar la tasa de embarazos por ciclo.

Es decir, en las parejas con diagnóstico de factor tubárico, identificar qué factor está presente en el ciclo de éxito que no aparece en el ciclo previo y que haya podido influir en la obtención del embarazo, y lo mismo en las parejas con diagnóstico de factor masculino, ovulatorio y cervical.

## **CAPÍTULO 3**

### **MATERIAL Y MÉTODOS**

---

### 3.1 DISEÑO

Para analizar las gestaciones obtenidas en la Unidad de Reproducción del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Madrid se han realizado 3 tipos de estudios:

1. Estudio observacional descriptivo retrospectivo: Estudio de cohortes. Se describen las características epidemiológicas de cada grupo de embarazo.
2. Estudio caso control: Se utilizan pacientes no gestantes sometidas a TRA como control de los embarazos conseguidos.
3. Estudio analítico de los factores que hayan podido influir en la obtención de cada tipo de gestación.
4. Estudio cruzado de casos: Para evaluar los factores pronósticos que puedan predecir los ciclos de éxito en los casos de inseminación intrauterina conyugal.

### 3.2 SUJETOS Y PERÍODO DE ESTUDIO

Se reúnen 338 embarazos, utilizados como casos, obtenidos en la Unidad de Reproducción del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Madrid entre Enero de 1996 y Diciembre del 2005, de los cuales se excluyen 21:

- En 15 casos no existen datos en la historia clínica de la gestación.
- En 6 casos no ha sido posible localizar la historia clínica.

Finalmente, se analizan **317 embarazos**. En el estudio se incluyen **288 parejas** que consultaron por infertilidad primaria o secundaria y consiguieron al menos una gestación entre los años 1995 y 2005.

Como controles, analizamos a todas las parejas que acudieron a la consulta durante el año 2004 a las que se les realizó al menos un ciclo de IAC y excluimos las que obtuvieron embarazo, así, conseguimos **139 parejas**, a las cuales se les realizó al menos un ciclo de estimulación ovárica con inseminación artificial conyugal durante el año 2004 sin lograr gestación (algunas con ciclos previos en 2003 o posteriores en 2005). El estudio y tratamiento de estas pacientes termina cuando la pareja rechaza prolongar el tratamiento o cuando, tras 4 ciclos de IAC sin éxito, se deriva al centro de referencia (Hospital Universitario La Paz) para la realización de otras TRA, como FIV o ICSI.

El proceso diagnóstico y terapéutico, se realizó en todos los casos en la Unidad de Reproducción del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Madrid.

A todas estas pacientes se les realizó una historia clínica y para completar el estudio de la pareja infértil, se les realizó las siguientes pruebas complementarias:

A ella:

- Hemograma y bioquímica completa
- Serología para VIH, VHC, VHB, rubéola, sífilis y toxoplasma.
- Niveles en sangre periférica de T3, T4, TSH, FSH, LH y estradiol durante los primeros días del ciclo (del 3º al 5º) y prolactina basal.
- Citología cervico-vaginal (triple toma)
- Histerosalpingografía en primera fase del ciclo ovárico
- Ecografía ginecológica con sonda vaginal
- Test postcoital y filancia (no en todos los casos)

Y en el caso del hombre, las pruebas complementarias eran:

- Hemograma y bioquímica completa

- Serología para VIH, VHB, VHC y sífilis.
- Seminograma y test de recuperación espermática.

Dependiendo del resultado de estas pruebas, a veces se completó el estudio con la laparoscopia, histeroscopia, histerosonografía, estudio del cariotipo de la pareja, prueba de Hegar...

### 3.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los criterios de inclusión para el tratamiento en la Unidad de Reproducción y el **estudio del tipo de gestación** fueron:

- o Mujeres entre 18 y 40 años en el momento del tratamiento, siguiendo los criterios de inclusión para TRA del Sistema Nacional de Salud (58).
- o Parejas con Consentimiento Informado para TRA firmado.
- o Ausencia de evidencia de mala reserva ovárica (FSH < 15).
- o Permeabilidad tubárica conservada (al menos una trompa permeable).
- o Ausencia de factor masculino severo (oligoastenozoospermia con más de 1600000 espermatozoides móviles/0.3 ml después de capacitación mediante técnica de Swim-up)
- o Ausencia de contraindicación médica para el tratamiento y/o embarazo.
- o Aceptación de riesgos y complicaciones de las técnicas de reproducción asistida por parte de la pareja.

Los criterios de inclusión para entrar en el **estudio cruzado de casos** fueron:



- Las previas y además:
- Parejas a las que se ha realizado al menos 2 ciclos de estimulación ovárica con inseminación intrauterina en los 2 ciclos, obteniendo gestación en el último ciclo.

Los **controles** se obtuvieron a partir de la obtención de las historias clínicas de todas las pacientes con al menos un ciclo de IAC realizado en el 2004, seleccionando las parejas sin éxito tras el tratamiento realizado.

### 3.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Para los casos: Ausencia de datos ecográficos de gestación en la Historia Clínica.
- Para los controles: Al menos un ciclo de IAC durante el 2004, con datos de gestación.

### 3.5 TIPOS DE EMBARAZO:

Se definen como:

GESTACIÓN ESPONTÁNEA: Aquella obtenida sin intervención por parte médica durante al menos 6 meses, independiente de cualquier tipo de tratamiento o prueba complementaria, habiendo consultado la pareja por su problema de infertilidad.

GESTACIÓN DURANTE ESTUDIO: Gestación confirmada tras la realización de una prueba diagnóstica en el contexto del estudio de la pareja infértil.

GESTACIÓN CON TRATAMIENTO MÉDICO: Gestación obtenida con tratamiento médico (vía oral o vaginal) tras estudio de la pareja sin

monitorización del ciclo ovárico, incluyendo el tratamiento con gestágenos en segunda fase del ciclo y el tratamiento con citrato de clomifeno.

GESTACIÓN POSTERIOR A CIRUGÍA: Embarazo confirmado tras cirugía en paciente en estudio por esterilidad con o sin tratamiento previo de esterilidad (miomectomías, quistectomías, laparoscopias diagnósticas...).

GESTACIÓN CON COITO DIRIGIDO: La obtenida tras estimulación ovárica controlada, con monitorización ecográfica del ciclo y con relaciones sexuales programadas por el especialista.

GESTACIÓN CON INSEMINACIÓN INTRAUTERINA CONYUGAL: Embarazo tras estimulación de la ovulación, con monitorización ecográfica del ciclo e inseminación intrauterina conyugal.

GESTACIÓN EN CICLO DE DESCANSO: Aquella gestación obtenida en el ciclo posterior al de estimulación ovárica con coito dirigido o con inseminación intrauterina, sin tratamiento médico y sin monitorización del ciclo, es decir, en este grupo se incluyen las parejas que consiguen gestación en el ciclo posterior a la estimulación ovárica sin éxito.

### **3.6 REALIZACIÓN DE PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:**

**HISTEROSALPINGOGRAFÍAS:** Se realizaron en fase folicular temprana después de la menstruación, usando medio de contraste soluble en agua, con intensificador de imágenes bajo control fluoroscópico.

**SEMINOGRAMA:** Preparando la muestra como se expone en el siguiente punto.

**TEST POSTCOITAL O TEST DE SIMS-HÜHNER:** Se citó a la paciente del día 12 al 14 del ciclo, con relaciones sexuales la noche previa

tras una abstinencia de 2-3 días, se limpió el exocérvix y se obtuvo moco endocervical. Se analizan:

- Características del moco endocervical: El moco ovulatorio debe ser claro, con filancia superior a 10 cm, acuoso, abundante y acelular.
- Número y movilidad de los espermatozoides observados al microscopio óptico. Se considera normal a partir de 5-10 espermatozoides por campo/40 aumentos, móviles y con progresión rápida y rectilínea.

### **3.7 PREPARACIÓN DE LA MUESTRA DE SEMEN**

La muestra de semen debe recogerse tras un mínimo de 48 horas de abstinencia sexual, por masturbación, en un recipiente estéril (de vidrio o material plástico no tóxico para los espermatozoides), evitando las temperaturas extremas ( $-20^{\circ}\text{C}$  y  $+40^{\circ}\text{C}$ ) y con un tiempo de entrega menor a una hora posteyaculación.

Una vez en el laboratorio, la muestra se identifica correctamente y se coloca en una placa calefactora a  $37^{\circ}\text{C}$  durante un período de 15 a 30 minutos.

#### **EXAMEN MACROSCÓPICO:**

- Aspecto: El eyaculado normal tiene un aspecto homogéneo, gris-opalescente. Puede cambiar de color, casi transparente si no contiene espermatozoides, amarillento si existen leucocitos o debido a fármacos e incluso rojizo si existe hemospermia.
- Viscosidad: Si existe hiperviscosidad puede alterarse el transporte de los espermatozoides.
- Volumen: Los valores normales son  $>2\text{ ml}$ .

- pH: 7,2-8. Si es menor de 7 puede existir un proceso inflamatorio crónico o una obstrucción de deferentes, si es mayor de 8 puede sugerir enfermedades agudas de las vesículas seminales.

ANÁLISIS MICROSCÓPICO: Los valores normales según la OMS (76) son:

- Concentración espermática: Más de 20 millones por ml.
- Movilidad: 50% o más de formas móviles tipo a y tipo b o al menos un 25% o más de formas móviles tipo a
- Número de espermatozoides móviles totales: Más de 20 millones (con menos de 1 millón de leucocitos por ml)
- Morfología: Al menos 14% de formas normales.

Pero para el análisis microscópico del semen se deben separar los espermatozoides de todo el resto del componente celular (células epiteliales, células de espermiogénesis y leucocitos). Para lograrlo utilizamos la técnica de la automigración (swim-up): Se basa en la separación de la población de espermatozoides móviles desde el sedimento formado tras centrifugación en medio de cultivo (Ham F10). El material empleado es: Una centrífuga, estufa de CO<sub>2</sub> a 37°C, tubos Falcon, Ham F10 y pipetas Pasteur.

Una vez analizada macroscópicamente, la muestra se utiliza para realizar la recuperación y se le añade el mismo volumen de medio de cultivo. Se centrifuga a 1500-2000 rpm aproximadamente durante 10 minutos y se retira el sobrenadante con una pipeta Pasteur. El sedimento está formado por los espermatozoides y todas las células que componían el eyaculado.

Se añade 1 ml aproximadamente de medio de cultivo y se deposita el tubo en la estufa de CO<sub>2</sub> a 37° C durante una hora, en este tiempo los

espermatozoides móviles que se encontraban en el sedimento nadan hacia la parte superior del sobrenadante, quedando en el sedimento los espermatozoides inmóviles junto con el resto de las células.

Al cabo de este tiempo, se transfiere el sobrenadante a otro tubo, determinándose el número y movilidad de los espermatozoides recuperados.

Esta técnica conlleva una pérdida aproximada del 20% de espermatozoides, sin embargo, es rápida y sencilla de realizar.

Las muestras de semen se clasificaron los siguientes criterios:

HIOSPERMIA: Menos de 2 ml de volumen total del eyaculado.

AZOOSPERMIA: Ausencia de espermatozoides en el eyaculado.

OLIGOZOOSPERMIA: Menos de 20 millones de espermatozoides por ml.

ASTENOZOOSPERMIA: Menos del 50% de formas a y b o menos del 25% de formas a.

TERATOZOOSPERMIA: Menos del 14% de formas normales.

CRIPTOZOOSPERMIA: Ausencia de espermatozoides en el eyaculado, pero que aparecen tras una centrifugación.

### **3.8 PAUTAS DE TRATAMIENTO UTILIZADAS PARA LA OBTENCIÓN DE GESTACIÓN**

#### CICLOS NO ESTIMULADOS

- Las gestaciones con tratamiento médico sin estimulación del ciclo ovárico se han obtenido mediante refuerzo de la fase lútea con gestágenos en la segunda fase del ciclo: Progesterona micronizada 200-300 mg/día del día 14 al 25 del ciclo.

### CICLOS ESTIMULADOS CON CITRATO DE CLOMIFENO

- Las gestaciones con tratamiento médico y estimulación de la ovulación con citrato de clomifeno se han obtenido con la pauta:

Administración inicial de 50 mg/día desde el 5º hasta el 9º día del ciclo, pudiendo aumentar 50 mg/día en el siguiente ciclo. Se programan las relaciones a partir del 14 día del ciclo.

### CICLOS INDUCIDOS CON GONADOTROPINAS

Pauta lenta: Una ampolla al día subcutánea de FSH (recombinante o urinaria) o HMG a partir del tercer día del ciclo. Ecografía con sonda vaginal a partir del 7º día del ciclo cada 48 horas hasta conseguir un folículo mayor o igual de 17 mm, si no hay respuesta después de 2 controles ecográficos, se incrementa la dosis en ½ ampolla al día hasta alcanzar las condiciones anteriores (menos de 3 folículos mayores o iguales de 17 mm). En este momento se suspenden las gonadotropinas, se programa la inseminación y se administra HCG (de 2500 a 10000 ul, recombinante o urinaria) 36 horas antes de realizarla.

Cuando existen más de 3 folículos mayores de 17 mm, se cancela el ciclo, suspendiendo la administración de HCG.

Se cancela igualmente si no existe respuesta al 10º día del ciclo.

Pauta decreciente (Step-down): En malas respondedoras (si fracaso de pauta lenta o FSH elevada): Se inicia el tratamiento el tercer día del ciclo con 2 ampollas diarias de FSH (recombinante o urinaria) o HMG, bajando a una ampolla diaria en 3 días y a partir de ahí se actúa de forma similar a la pauta anterior.

En nuestro estudio, se utilizaron distintos **protocolos de tratamiento:**

I: Pauta lenta con FSH.

II: Pauta decreciente con FSH.

III: Pauta lenta con HMG.

IV: Pauta decreciente con HMG.

V: Pauta lenta asociando FSH y HMG.

VI: Pauta decreciente asociando FSH y HMG.

A los que podían añadirse clomifeno, agonistas de la GnRH o antagonistas de la GnRH, según el caso.

La fase lútea se refuerza con gestágenos durante 14 días (Progesterona natural micronizada 200mg/12h) en los casos de IAC.

### OVULACIÓN

La ruptura folicular se desencadenó con HCG urinaria o recombinante, cuando se obtenía al menos un folículo de diámetro medio superior o igual a 17 mm. Las dosis administradas fueron desde 2500 a 10000 UI en los casos de la HCG urinaria y de 6500 unidades (250 microgramos) en los casos de HCG recombinante.

En algunos casos no se utilizó HCG para desencadenar la ovulación, para disminuir el riesgo de hiperestimulación ovárica.

### **3.9 TÉCNICA DE INSEMINACIÓN INTRAUTERINA:**

Se lleva a cabo 36 horas después de la administración de HCG, usando un catéter intrauterino, previa limpieza del moco periorificial con una gasa estéril. Se introduce un volumen de 0,25-0,5 ml visualizando el cérvix con un espéculo (si existe dificultad para introducir el catéter por el canal endocervical, se puede utilizar unas pinzas de Pozzi para traccionar el cérvix).

Se introduce el semen lentamente y posteriormente se mantiene a la mujer en decúbito supino durante 10 minutos.

### **3.10 DIAGNÓSTICO DE GESTACIÓN**

Por medio de ultrasonografía vaginal tras amenorrea de la paciente, objetivando saco gestacional y localización del mismo. Se confirma el diagnóstico y se analizan las características de la gestación.

### **3.11 RECOGIDA DE DATOS**

Los datos se obtuvieron de las historias clínicas de la Unidad de Reproducción.

Toda la información fue almacenada en una base de datos utilizando el programa informático Microsoft Access 2000.

Se recogieron datos epidemiológicos, antecedentes clínicos y pruebas complementarias de la pareja (figuras 1A, 1B y 1C), datos de cada ciclo de estimulación ovárica (figura 2), datos de la inseminación intrauterina conyugal o del coito dirigido, si existieran (figura 3) y datos del tipo de gestación.



**FIGURA 1: Formulario de recogida de datos: Datos epidemiológicos e Historia Clínica**

**Microsoft Access - [Historia : Formulario]**

Archivo Edición Ver Insertar Formato Registros Herramientas Ventana PDF de Adobe

**Servicio de Ginecología UNIDAD DE REPRODUCCIÓN**

**Historia clínica**

Añadir Hª Informe Ir a Ciclos

Guardar Hª

Buscar Hª

Borrar Hª 1º Ante Siqui Últim Nombre: NHC: MRedir

**Datos epidemiológicos** IdPaci [mérico]

**Paciente** Apellidos, nombre NHC

Teléfonos Fecha consulta

Enviada por Nacionalidad Española Estado Civil Casada

Edad años Fecha de nacimiento Ocupación

**Pareja** Nombre pareja Edad años

Ocupación No riesgo

**Esterilidad** Duración años Estudios previos Tto. previo No

**Antecedentes**

Talla m Peso Kg IMC Kg/m2

Antecedentes familiares No Antecedentes personales No

Enfermedades

Cirugía No Alergias Alerg. Describir

Hábitos tóxicos No Tto. habitual No

**FIGURA 2: Formulario de recogida de datos: Antecedentes ginecológicos y pruebas complementarias**

Microsoft Access - [Historia : Formulario]

Archivo Edición Ver Insertar Formato Registros Herramientas Ventana ? PDF de Adobe

Servicio de Ginecología  
UNIDAD DE REPRODUCCIÓN

**Historia clínica**

Añadir Hª Informe Ir a Ciclos

Guardar Hª

Buscar Hª

Borrar Hª 1º Ante Siqui Últim Nombre: NHC: MPA (érico)

**Antecedentes ginecológicos**

Menarquía años Tipo menstrual Normal 4/28 (24-45 días) FUR

Patol. ginecológica No Cirugía ginecológica No

Anticoncepción No Revisiones ginecológicas Normales

**Embarazos:** G 0 A 0 P 0 C 0 E 0

Tipo esterilidad Primaria

Motivo Consulta

Exploración ginecológica Normal

**Pruebas complementarias**

ECO ginecológica Normal Hemograma y coagulación Normal

**FIGURA 3: Formulario de recogida de datos: Pruebas complementarias y diagnóstico**

Microsoft Access - [Historia : Formulario]

Archivo Edición Ver Insertar Formato Registros Herramientas Ventana ? PDF de Adobe

Añadir Hª Informe Ir a Ciclos

Guardar Hª

Buscar Hª

Borrar Hª 1º Ante Siqui Últim Nombre: NHC: M Pac (érico)

Servicio de Ginecología  
UNIDAD DE REPRODUCCIÓN

Historia clínica

Ella: VHB - VHC - VIH - Rub + Toxopl - CMV - VDRL -  
El: VHB - VHC - VIH -

**Hormonas (día 3):**  
 FSH  mu/ml LH  mu/ml Estradiol  pg/ml Progesterona  ng/ml  
 INHIBINA  ng/ml Prolactina  ng/ml TSH  ng/ml T3  ng/ml  
 Androstendiona  ng/ml DHEA\_S  ng/ml

**Otras pruebas:** Histerosalpingografía  Normal Seminograma  Normal  
 REM  Normal ( > 3 millones) Test post-coital  +

Otras pruebas Dx  No Especificar Otras pruebas Dx

Tto. previo a estimulación ovárica  No

Resumen  CasoCruzado

**Diagnósticos:** Dx 1  Conducta  Inicio tratamiento  
 Dx 2  N° de Estudio  1 NEmb   
 Dx 3  Seguimiento estudio  En curso

**Ciclos** (grabar estos datos en <Ir a Ciclos>)

Ciclo	FechaCiclo	Protoc	N°Ecos	Conducta ciclo	IdCiclo	IdPaci
▶					(nérico)	

Registro: 1 de 1

N° Ciclos Emb. 1  0  
N° Ciclos Emb. 2  0

**IAC** (Para grabar estos datos: <Ir a Ciclos> y desde allí <Ir a IAC>)

Fecha resultado	RESULTADO	GESTACION:	N°Ciclo	IdCiclo	IdPaci
▶		No			

Registro: 1 de 1

Registro: 1 de 1

Vista Formulario

**FIGURA 4: Formulario de recogida de datos: Ciclo ovárico, tratamiento y actitud.**

Microsoft Access - [Ciclos]

Archivo Edición Ver Insertar Formato Registros Herramientas Ventana ?

Añadir Ir a IAC **Ciclos** Guardar

Nº Ciclo  Fecha ciclo  FUR  IdCiclo   
 IdPaci   
 Protocolo  Dosis / d  Dosis inicial  NHC   
 Agonistas  Antagonistas  Clomifeno  
 Ecografía Dia Ciclo  N° Eco  N° Folículos totales   
**Ovario derecho** **Ovario izquierdo**  
 Ovario D1  mm Ovario I1  mm Endometrio trilamin   
 Ovario D2  mm Ovario I2  mm Grosor endom.  mm  
 Ovario D3  mm Ovario I3  mm  
 Ovario D4  mm Ovario I4  mm  
 DOSIS   
 Hallazgos   
 Conducta

**FIGURA 5: Formulario de recogida de datos: Datos de la IAC y gestación**

**Microsoft Access - [Resultado]**

Archivo Edición Ver Insertar Formato Registros Herramientas Ventana ?

**Añadir** **Borrar** **IAC** 1º Ante Siqui Últim

**Guardar**

**Dosis total / ciclo** 825 **Día ciclo** 12 **NHC** 523.886

**Administración** HCGr 250 mg **Fecha IAC** 06/02/2004

**Moco** ++ **Estradiol**

**REM** Normal (> 3 millones) **Endometrio** mm

**Dificultad** **Diamfolic+:** mm

**Apoyo\_lutea**  **GESTACIÓN** Único

**ECO**

**RESULTADO** Gestación

IdRes: 116  
IdPaci: 38  
IdCiclo: 109  
NCiclo: 2

El estudio comprendió 3 fases:

FASE 1:

Búsqueda bibliográfica y realización de protocolo de recogida de datos.

FASE 2:

Recogida de datos procedentes de las historias clínicas de la Unidad de Reproducción e introducción de los mismos en la base de datos.

FASE 3:

Análisis de los resultados y discusión de los mismos.

### 3.12 MEDIDAS: VARIABLES DE RESULTADOS:

Se recogen las siguientes variables en la base de datos:

- Edad de la paciente: Se obtiene la edad de la mujer, expresada en años, en la primera consulta.

- Nacionalidad de la mujer

- Duración de la esterilidad: Se cumplimentan los años cumplidos sin obtener gestación, manteniendo relaciones sin protección anticonceptiva.

- Estudios previos: Se detalla si existen estudios de esterilidad en otro centro previos a la primera consulta.

- Tratamiento previo: Se precisa si la pareja ha realizado alguna TRA en otro centro antes de consultar en la Unidad de Reproducción del Hospital Universitario Puerta de Hierro.

- IMC: Índice de Masa Corporal calculado en la primera consulta:  $\text{peso (kg) /talla (cm)}^2$ .

- Antecedentes familiares

- Antecedentes personales

- Antecedentes ginecológicos: Se aclara si ha existido patología ginecológica previa a la primera consulta.

- Cirugía ginecológica: Se señala si ha existido cirugía ginecológica previa a la primera consulta.

- Menarquia: Expresada en años cumplidos.

- Tipo menstrual: Se considera la duración del sangrado y el intervalo entre menstruaciones (en días).

- Tipo de esterilidad: Según los siguientes criterios:

ESTERILIDAD PRIMARIA

Sin antecedentes de gestación después de 1 año de relaciones sin protección anticonceptiva.

#### ESTERILIDAD SECUNDARIA

Sin antecedentes de gestación después de 1 año de relaciones sin protección anticonceptiva, pero con antecedente de recién nacido vivo.

#### INFERTILIDAD

Sin antecedentes de gestación después de 1 año de relaciones sin protección anticonceptiva pero con antecedente de 1 o más abortos, espontáneos o no.

- FSH, LH, estradiol, prolactina y progesterona (Día 3 del ciclo)

- Histerosalpingografía

- Seminograma: Realizado en la Unidad de Reproducción del Hospital Universitario Puerta de Hierro.

- REM: Diferenciado como < 1 millón/0,3ml, < 2 millones/0,3 ml y mayor de 3 millones/0,3 ml. En nuestro centro se consideró REM normal si era mayor de 3 millones/0,3ml.

- Test postcoital

- Diagnóstico: Se determina en cada pareja, si existe:

FACTOR MASCULINO: Cuando se detectan alteraciones en el seminograma.

FACTOR CERVICAL: Cuando se encuentran alteraciones cervicales que puedan influir negativamente en el proceso de reproducción.

FACTOR UTERINO: Cuando se encuentran alteraciones uterinas que puedan influir negativamente en el proceso de reproducción.

**FACTOR TUBÁRICO:** Cuando se encuentran alteraciones en las trompas.

**FACTOR OVULATORIO:** Cuando se encuentran alteraciones ovulatorias.

**ENDOMETRIOSIS:** Cuando se sospecha endometriosis tras el análisis de las pruebas complementarias diagnósticas.

**FACTOR INMUNOLÓGICO:** Cuando se detectan espermatozoides inmóviles en el test postcoital y el seminograma de la pareja está dentro de los límites normales.

**FACTOR IDIOPÁTICO:** Cuando, después de realizar todas las pruebas complementarias necesarias, no se encuentran alteraciones en ninguno de los miembros de la pareja.

En algunas parejas, pueden determinarse varios factores que afecten al proceso de reproducción, así, se recoge como 1º diagnóstico, el que parece más probable y más influyente, en algunos casos se puntualiza un 2º diagnóstico, si existe alguna otra alteración que pueda afectar a la pareja e incluso puede influir un 3º factor que se aclara como 3º diagnóstico.

Se considerará **FACTOR MIXTO** si los factores que intervienen están presentes en los 2 miembros de la pareja.

#### **VARIABLES UTILIZADAS PARA EL ESTUDIO CASO CONTROL:**

Se comparan las siguientes variables del grupo de gestantes (288 parejas) con las mismas variables en el grupo control, que no obtuvo gestación (139 parejas):

- **Edad de la paciente** (años)
- **Duración de la esterilidad**



- **Estudios previos** de infertilidad en otro centro
- **Tratamientos previos** de esterilidad en otro centro
- **Gestaciones previas:** Abortos, partos y cesáreas.
- **Tipo esterilidad** (Primaria o secundaria)
- **FSH, LH, estradiol y progesterona** en 1ª fase del ciclo.

### **VARIABLES UTILIZADAS PARA EL ESTUDIO DE TIPO DE GESTACIÓN**

Se comparan las siguientes variables entre todos los tipos de gestación:

- Edad de la mujer** al inicio del estudio
- Duración de la esterilidad** al inicio del estudio
- FSH** al 3º día del ciclo
- Estradiol** al 3º día del ciclo
- Tipo de esterilidad**
- REM**
- HSG**

Para la comparación de los datos epidemiológicos, tenemos en cuenta sólo los primeros embarazos conseguidos, porque si recogemos todos, hay pacientes que se repiten.

Se contrasta cada variable en cada grupo de embarazo con respecto a la misma variable en todos los demás grupos, por ejemplo, la edad de las mujeres con gestación durante el estudio con respecto a la edad de las mujeres con gestación conseguida tras coito dirigido, tras IAC...

Para aumentar la potencia estadística de los resultados, se separan los embarazos conseguidos en 2 grupos diferenciados:

- Gestaciones tras estimulación ovárica o tratamiento médico (ACTITUD MÉDICA ACTIVA): En este grupo se incluyen las gestaciones ocurridas tras coito dirigido, tras IAC, en ciclo de descanso y tras tratamiento médico.
- Gestaciones sin estimulación ovárica ni tratamiento médico (ACTITUD MÉDICA EXPECTANTE): Este grupo contiene los embarazos espontáneos y los conseguidos durante el estudio de la pareja en la Unidad de Reproducción.

En esta parte del estudio se excluyen las gestaciones tras cirugía por no cumplir los criterios de ninguno de los 2 grupos.

En estos 2 grupos diferenciados se examinan las siguientes variables:

- Edad de la mujer** al inicio del estudio
- Duración de la infertilidad** al inicio del estudio
- Estudios previos** de esterilidad al inicio del estudio
- Tratamientos previos** de esterilidad al inicio del estudio
- Antecedentes personales** de la paciente
- Menarquia, tipo menstrual y tipo de esterilidad**
- Gestaciones previas**
- Hijos previos**
- FSH, LH, estradiol** (3º día del ciclo)
- HSG, SEMINOGRAMA y TPC**

#### **VARIABLES UTILIZADAS PARA EL ESTUDIO CASO-CRUZADO:**

Se estudian las siguientes variables para cada caso (ciclo de éxito) y cada control (ciclo previo en misma pareja “fracaso”):

- **Protocolo de tratamiento** para la inducción de la ovulación: Según el tratamiento que se haya utilizado en cada ciclo

- Utilización de FSH
- Utilización de HMG
- Utilización de ambos
- **Dosis/d:** Media de dosis al día de gonadotropina administrada.
- **Dosis total del ciclo:** Dosis de gonadotropina total recibida en cada ciclo de estimulación ovárica
- Se recoge **si se asocian agonistas/ antagonistas / clomifeno** en cada ciclo, o no.
- **Tipo de HCG:** Recombinante o urinaria.
  - . Ciclos sin HCG
  - . HCG urinaria: 2500, 5000 o 10000 UI
  - . HCG recombinante: 6500 unidades (250 microgramos).
- **Número de ecografías** para control del crecimiento folicular: Se recoge el número de controles ecográficos que se realizan desde el inicio de la estimulación hasta el día en que se decide la actitud a seguir (programación de IAC o suspensión del ciclo por falta o exceso de respuesta).
- **Día del ciclo de última ecografía:** Se especifica el día de realización de la última ecografía, que es cuando se decide el procedimiento.
- **Número de folículos con diámetro medio mayor de 17 mm** obtenidos mediante estimulación ovárica objetivados el día de la última ecografía, previa a la administración de HCG.
- **Grosor endometrial** el día de la última ecografía, antes de la administración de HCG, medido en un corte sagital del útero, en la zona de mayor espesor, en dirección anteroposterior.
- **REM** el día de la inseminación intrauterina/0,3 ml:

- . Menor de 1 millón
  - . Menor de 2 millones
  - . Menor de 3 millones
  - . Normal: Más de 3 millones
- **Características del moco cervical** el día de la inseminación:
- . Bueno
  - . Excelente
- **Día de la IAC:** Día del ciclo en el que se realiza la IAC.
- **Dificultad de la inseminación intrauterina**
- . Baja (no es necesario traccionar el cérvix con pinzas de Pozzi)
  - . Difícil o muy difícil (se precisa traccionar el cérvix con pinzas de Pozzi, o incluso utilizar cánula rígida de inseminación)

### **3.13 ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y ELABORACIÓN DE LA TESIS:**

#### **I. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS EMBARAZOS CONSEGUIDOS EN LA**

##### **UNIDAD DE REPRODUCCIÓN:**

Estudio observacional donde se describen las características seleccionadas de:

- La muestra total de embarazos conseguidos.
- La muestra total de ciclos de estimulación ovárica de las gestaciones obtenidas.
- Los tipos de gestación según el modo de obtención del embarazo:
  - Coito dirigido
  - Gestación tras ciclo de descanso
  - IAC

- Gestación espontánea tras consulta de esterilidad
- Gestación tras estudio de esterilidad
- Gestación tras cirugía
- Gestación tras tratamiento médico

## II. ESTUDIO CASO CONTROL:

Se compara el grupo de 288 parejas que han obtenido gestación, desde el año 1996 hasta el 2005 en la Unidad de Reproducción del Hospital Universitario Puerta de Hierro, tomadas como casos, con una muestra aleatoria de pacientes no gestantes sometidas a ciclos de estimulación ovárica con IAC posterior tomadas como controles, escogiendo a todas las pacientes que, durante el 2004, han recibido ciclos sin éxito: 149 parejas.

## III. ANÁLISIS DE VARIABLES ENTRE TODOS LOS TIPOS DE GESTACIÓN Y ENTRE LOS GRUPOS ACTITUD MÉDICA ACTIVA Y ACTITUD MÉDICA EXPECTANTE:

Se evalúan las diferencias entre las pacientes con distintos tipos de gestación según su modo de obtención y según la actitud médica activa o expectante.

## IV. ESTUDIO CRUZADO DE CASOS:

Se comparan los ciclos de 82 parejas que han conseguido embarazo tras una IAC (con al menos 2 ciclos previos de estimulación ovárica e inseminación).

Cada mujer recibe aleatoriamente, en un primer período, una intervención (estimulación ovárica e IAC) y, en un segundo otra (estimulación e IAC) consiguiéndose el objetivo en el segundo período: Embarazo.

Ambos períodos están separados en todos los casos por una fase de lavado o blanqueo, un ciclo de descanso sin tratamiento, que permite que las pacientes vuelvan a su estado basal (los efectos del tratamiento de la primera intervención desaparecen).

Se estudian las características de la pareja en 2 períodos distintos, para determinar si ha existido algún cambio o diferencia entre ellos.

## **MÉTODOS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los resultados han sido analizados en la Sección de Estadística del Hospital Universitario Puerta de Hierro con el paquete estadístico SPSS para Windows versión 14.0.

### **VARIABLES A ESTUDIO:**

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de las variables para conocer las características generales de la población a estudio.

Las variables se resumen utilizando medidas estadísticas de tendencia central y de dispersión con media, mediana, desviación estándar (DE) y cuartiles, intervalos de confianza (I.C. 95%) y valores extremos, en el caso de variables cuantitativas. Para variables cualitativas, el resumen de datos se realizó mediante tablas de distribución de frecuencias absolutas y porcentajes.

La representación gráfica de las variables categóricas se realizó mediante histogramas de frecuencias absolutas, gráficos de sectores y gráficos de barras. También se representan algunas variables continuas (edad, duración esterilidad, tipo de esterilidad etc...), mediante gráficos de barras de error, con la media en el punto medio y los percentiles 25 y 75 en los extremos.

Para calcular las medidas de asociación OR (odds ratio) y hacer más práctico el tratamiento de algunas variables, se establecieron puntos de corte, generalmente en el valor de la mediana (duración de esterilidad: 2 años, FSH con valor de la mediana igual a 6 en el estudio caso control e igual a 5 en el estudio según actitud médica).

Algunas variables se utilizaron de forma dicotómica (Abortos, partos y cesáreas: sí/no).

El estudio de la normalidad de las distribuciones se realizó con el test de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov con la corrección de Lilliefors. Las variables continuas que siguen la distribución normal se compararon mediante el test t de Student. Cuando se rechazó la hipótesis de normalidad se utilizaron contrastes no paramétricos y el test U Mann-Whitney cuando se trataron dos muestras.

Para la comparación de variables categóricas se aplicó el análisis de proporciones en tablas 2x2 con la prueba de  $\chi^2$  normal de Pearson y  $\chi^2$  corregido por continuidad en el caso de frecuencias esperadas inferiores a 5. Se calculó la OR con el IC de 95%.

#### ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Las variables que presentaron asociación significativa respecto a la variable de respuesta en el análisis univariante, se analizaron en un modelo de regresión múltiple.

El modelo de regresión logística sirve para medir la influencia simultánea e independiente de los factores de protección sobre la obtención de embarazo y sobre la obtención de gestación tras actitud expectante en las pacientes estudiadas.

En el modelo logístico multivariante, el coeficiente  $b_i$  establece que  $\exp(b_i)$  es la OR (odds ratio) entre dos individuos que se diferencian en una unidad en la variable  $x_i$ , pero son iguales respecto a las demás variables, es decir, controlado por las restantes variables.

#### ESTUDIO CRUZADO DE CASOS:

En el análisis de los resultados del estudio cruzado, se utilizó el test t de Student para datos apareados.

Las tablas contienen las medias y desviaciones típicas de los datos originales y la media de las diferencias entre los valores ciclo pregestación y ciclo gestación con el intervalo de confianza (I.C.) del 95%. En el caso de rechazo de la normalidad de las distribuciones se aplicó el test no paramétrico de pares de Wilcoxon.

En el estudio cruzado se utilizó el test de MacNemar que mide la significación de los cambios en las variables categóricas. En todas las pruebas se aceptó un valor de significación inferior a 0,05 y contraste bilateral.

La tesis se redacta siguiendo la norma UNE 50136:1997.

La redacción de las referencias bibliográficas se realiza según la norma UNE 50104, siguiendo la normativa de Vancouver.



## **CAPÍTULO 4**

### **RESULTADOS**

---

## **4.1 Análisis descriptivo:**

### **4.1.1 RESULTADOS DE LA MUESTRA TOTAL DE EMBARAZOS:**

#### **DATOS GENERALES DE LA UNIDAD DE REPRODUCCIÓN**

**Número de parejas que consultaron por esterilidad (96-2005):**

2500 parejas.

Porcentaje estimado de abandono (sólo asisten a 1ª consulta, no entran en los criterios de inclusión del SNS, piden 2ª opinión...):

30% (750 parejas).

Porcentaje estimado de derivación a centro de referencia en 1ª consulta: 20% (500 parejas).

Número estimado de parejas que inician tratamiento: 1250 parejas.

Porcentaje estimado de abandono de tratamiento: 20% (250 parejas).

#### **Gestaciones obtenidas en la unidad de Reproducción:**

317 gestaciones en 288 parejas. El 30% de las parejas que han consultado y seguido tratamiento, han obtenido embarazo (porcentaje estimado).

**Número de IAC realizadas (96-05):**

1577 IAC se han realizado, consiguiendo gestación en 118 parejas con esta técnica.

#### **GESTACIONES OBTENIDAS INCLUIDAS EN EL ESTUDIO**

**n = 288 parejas**

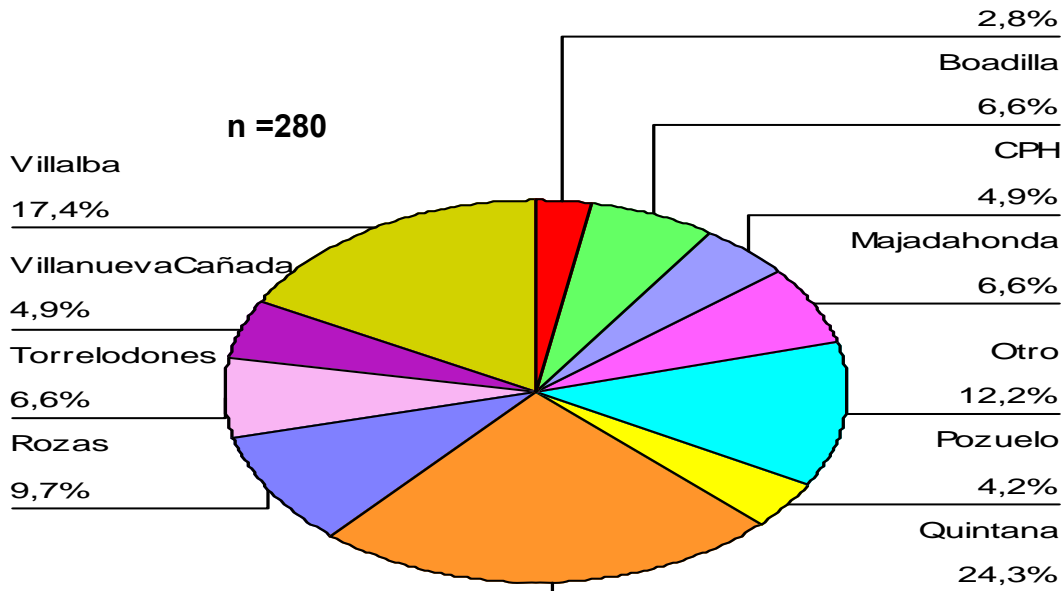
**Número de gestaciones: 317 gestaciones**

1 embarazo: 262 pacientes (91%)

2 embarazos: 23 pacientes (8%)

3 embarazos: 3 pacientes (1%)

**Figura 6. Procedencia de las parejas (n =280)**



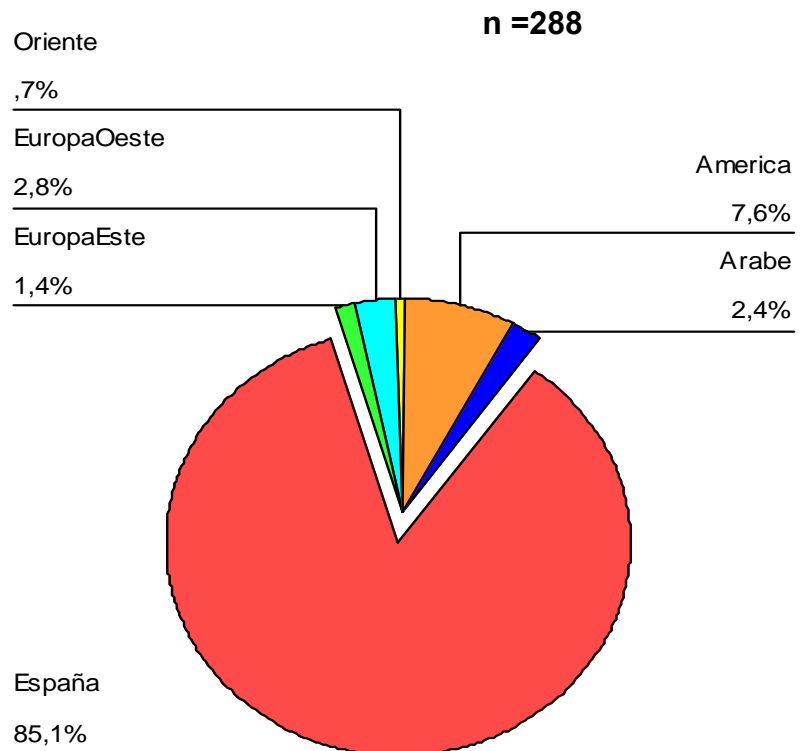
**NACIONALIDAD**

**Figura 7. Nacionalidad de las pacientes (n =288)**

Sudamérica 22 pac  
 Árabes 7 pacientes  
 España 245 pacientes  
 Europa 12 pacientes  
 Asia 2 pacientes

**ESTADO CIVIL**

Casadas 280 pac 97%  
 Solteras 4 pacientes 2%  
 Viuda 1 paciente 1%



**EDAD PACIENTE**

De 19 a 41 años. Media 32,5 años. Desviación estándar 3,8.

**EDAD PAREJA**

De 23 a 47 años. Media 34 años. Desviación estándar 5,52.

**DURACIÓN DE ESTERILIDAD**

De 1 año a 10 años. Media 2 años. Desviación estándar 1,4.

**TIPO DE ESTERILIDAD**

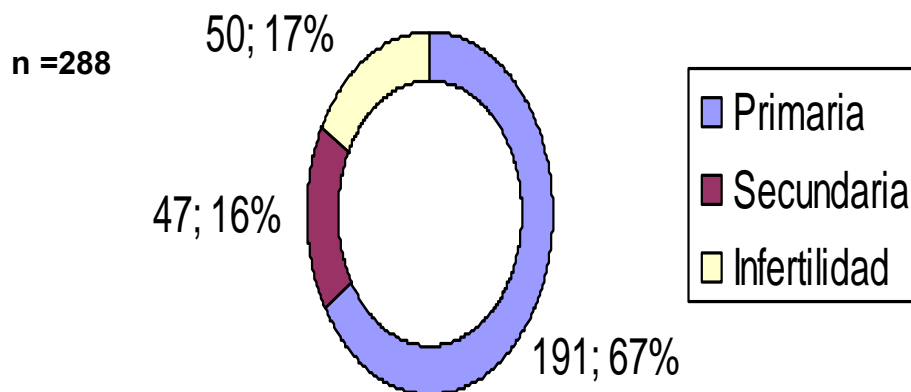
Primaria: 191 pacientes 66,3%

Secundaria: 47 pacientes 16,3%

Infertilidad: 50 pacientes 17,4%

Sin hijos: 241 pacientes 83,7%

**Figura 8. Tipo de esterilidad (n =288)**

**ESTUDIOS PREVIOS**

Sin estudios previos 85,8% (247 pacientes)

Con estudios previos 14,2% (41 pacientes)

**TRATAMIENTOS PREVIOS**

252 parejas no habían tenido tratamiento previo (87,5%).

36 parejas habían seguido tratamiento previo (12,5%): De éstas, 18 parejas habían utilizado clomifeno como inductor de la ovulación, 4 parejas habían realizado coitos dirigidos, 4 parejas habían hecho ciclos de FIV y 10 parejas tenían como antecedente una IAC previa en otro centro.

### **IMC**

Sólo existen 36 pacientes con IMC calculada (12,5% de la muestra).

Media 24,69. Desviación estándar 7,31. Mínimo 16,53. Máximo 39,06.

### **MENARQUIA**

Recogido en 124 pacientes, (43,1%)

Mínima 9 años. Máxima 18 años. Media 12,6 años  $\pm$ 1,6 años.

### **TIPO MENSTRUAL**

Normal en 267 pacientes (92,7%), oligomenorrea en 18 pacientes (6,3%) y amenorrea secundaria en 3 pacientes (1%).

### **AF**

En el 95,1% de los casos, no existían AF de interés (274 pacientes).

### **AP**

Sin antecedentes de interés en 264 pacientes (91,7%), 24 pacientes con antecedentes de interés (19,3%): 6 pacientes con patología endocrina (24% de las pacientes con antecedentes), 3 pacientes con patología neurológica (12%: Guillain Barré, epilepsia y esclerosis múltiple) y 3 pacientes con patología reumatológica (12%: LES; espondilitis anquilopoyética y Sd. Sjogren).

### **CIRUGIAS PREVIAS ABDOMINALES**

260 pacientes sin cirugía previa abdominal (90,3%)

### **PATOLOGÍA GINECOLÓGICA PREVIA**

256 pacientes sin patología ginecológica previa (88,9%).

32 pacientes con patología previa (11,1% del total), 12 de éstas con diagnóstico de endometriosis (37,5%) y 11 con SOP (34,3%).

### **CIRUGÍA GINECOLÓGICA PREVIA**

Sin cirugía ginecológica previa 260 pacientes (90,3%)

### **GESTACIONES PREVIAS**

191 pacientes nuligestas (66,3%), 61 pacientes con un embarazo previo (21,2%), 20 pacientes con 2 embarazos previos (6,9%), 14 pacientes con 3 embarazos previos (4,9%) y 5 pacientes con 4 embarazos previos (1,7%).

### **ABORTOS**

222 pacientes sin abortos previos (77,1 %), 35 pacientes con 1 aborto previo (12,2%), 21 pacientes con 2 abortos previos (7,3%), 9 pacientes con 3 abortos previos (3,1%) y 1 pacientes con 4 abortos previos (0,3%).

### **PARTOS**

247 pacientes sin partos previos (85,8%), 40 pacientes con 1 parto previo (13,9%) y 1 paciente con 2 partos previos (0,3%).

### **CESAREAS**

Sólo 8 pacientes con cesárea previa (2,8%).

### **GESTACIÓN ECTÓPICA**

5 pacientes con antecedente de embarazo ectópico (1,7%)

### **FSH (mU/ml)**

254 datos, mínima 0,20, máxima 18,10, media  $5,8 \pm 2,5$

### **LH (mU/ml)**

254 datos, mínima 0,11, máxima 81, media  $7,07 \pm 7,7$

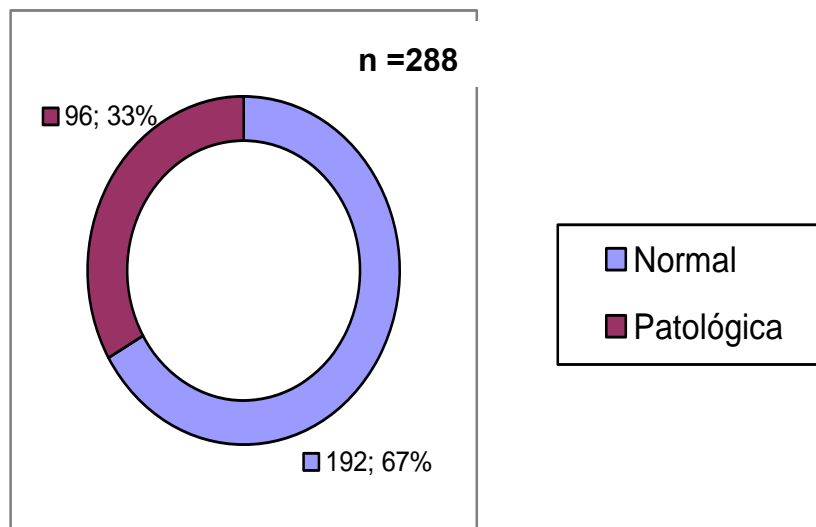
**ESTRADIOL (pg/ml)**

250 datos mínima 7, máxima 555, media 66,9± 61

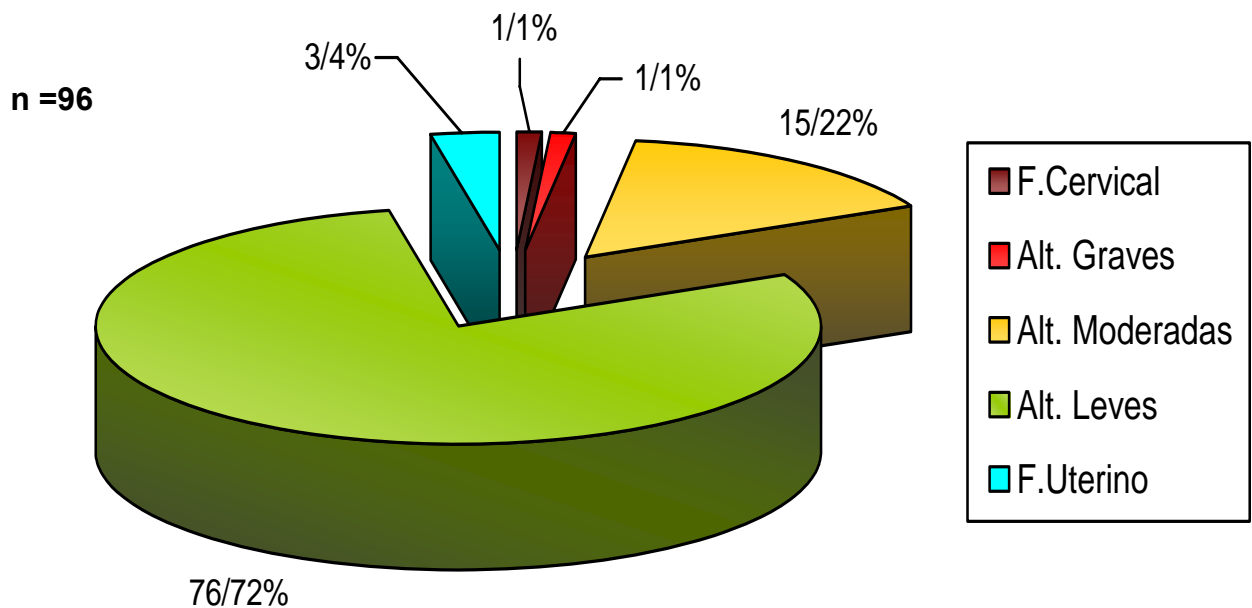
**HSG**

En 192 pacientes la HSG realizada dio un resultado normal (66,7%), en 96 pacientes (33,3%) existieron alteraciones en el paso de contraste.

**Figura 9. Histerosalpingografías realizadas (n =288)**



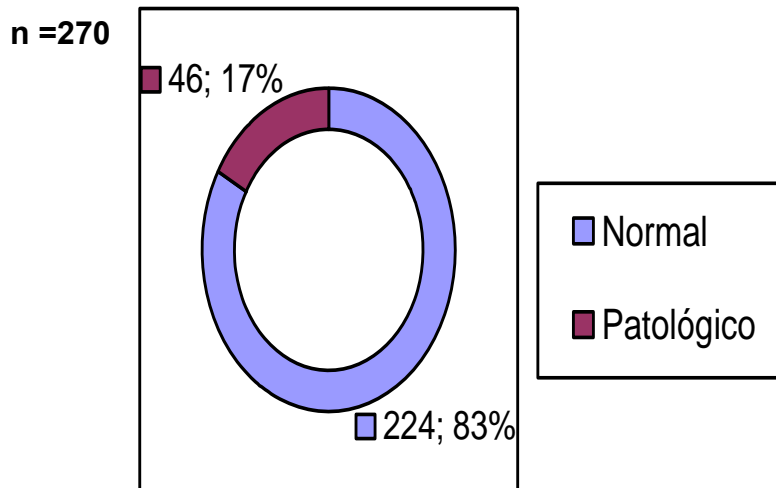
**Figura 10. Histerosalpingografías patológicas (n =96)**



### SEMINOGRAMA

En 224 pacientes el seminograma era mayor de 3 millones/3ml (83%), resultó alterado en 46 pacientes (17%).

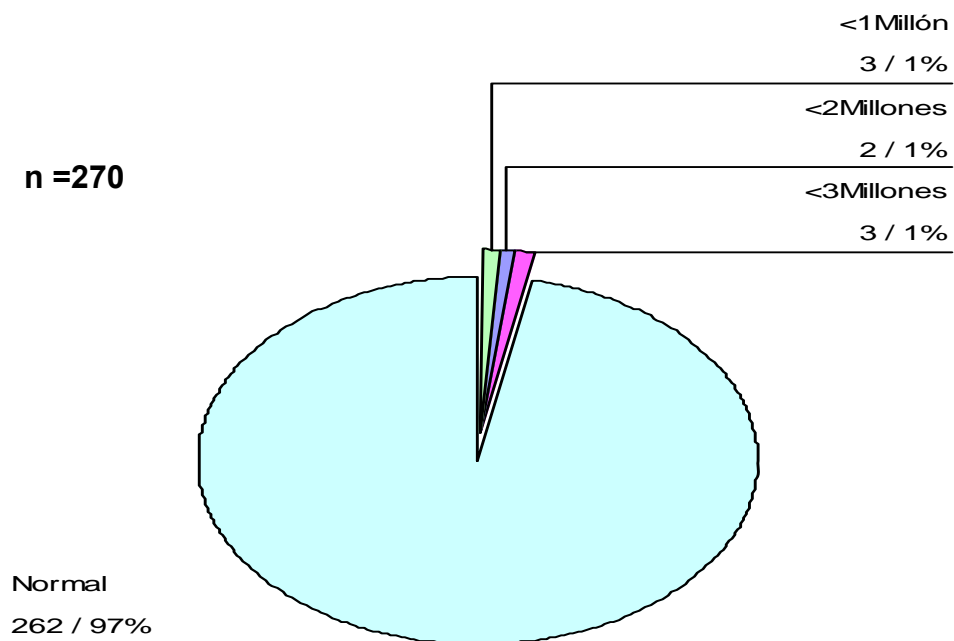
**Figura 11. Seminogramas realizados (n =270)**



### REM

En 262 pacientes, el REM era mayor de 3 millones/0,3 ml (91%).

**Figura 12. REM en seminogramas realizados (n =270)**

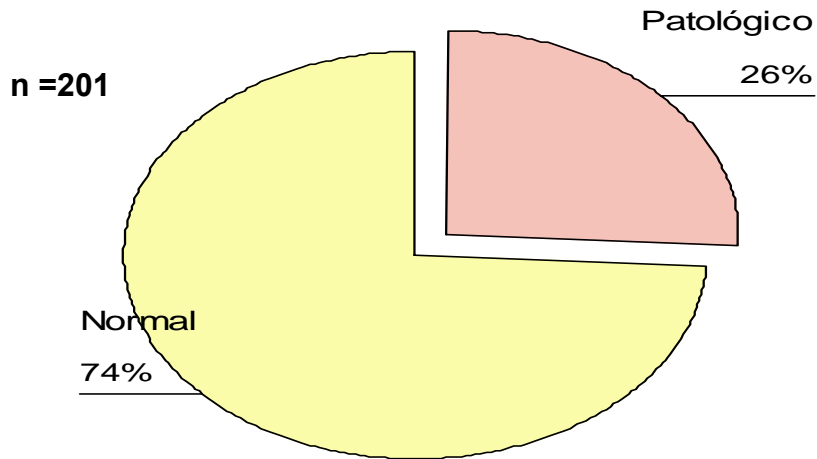




**TPC**

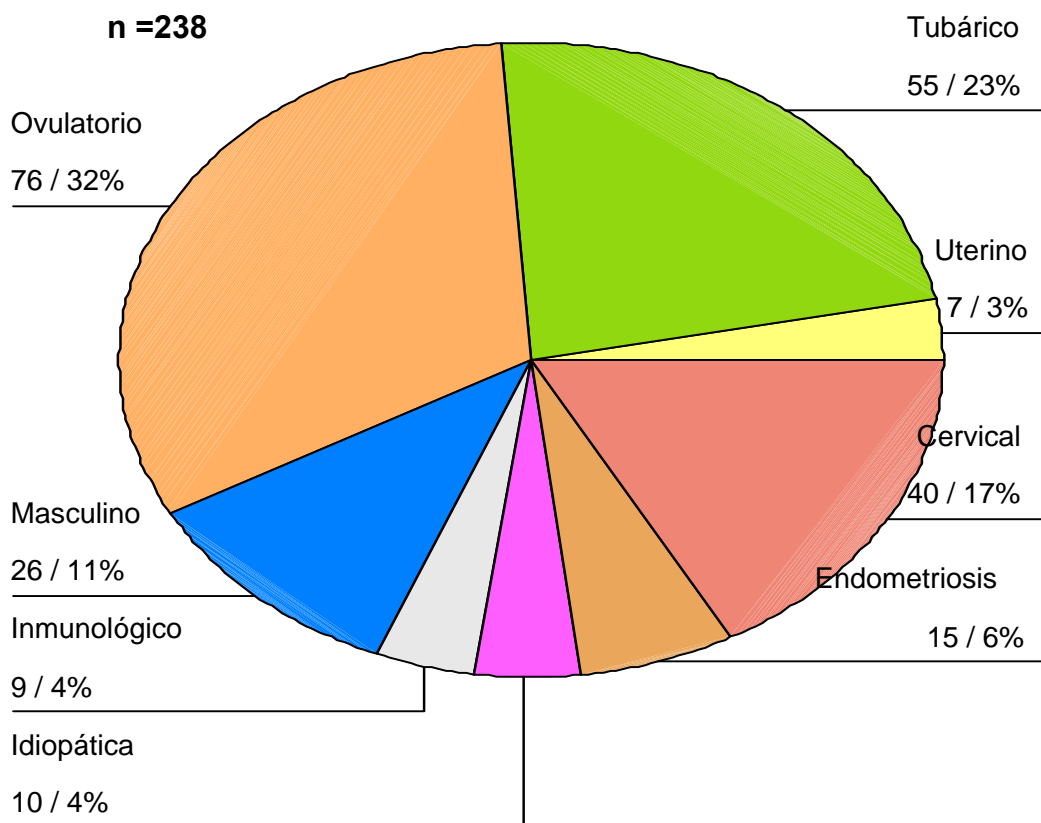
Se realizaron 201 tests postcoitales (70% de la muestra), y de éstos, 149 fueron normales (74% del total de TPC).

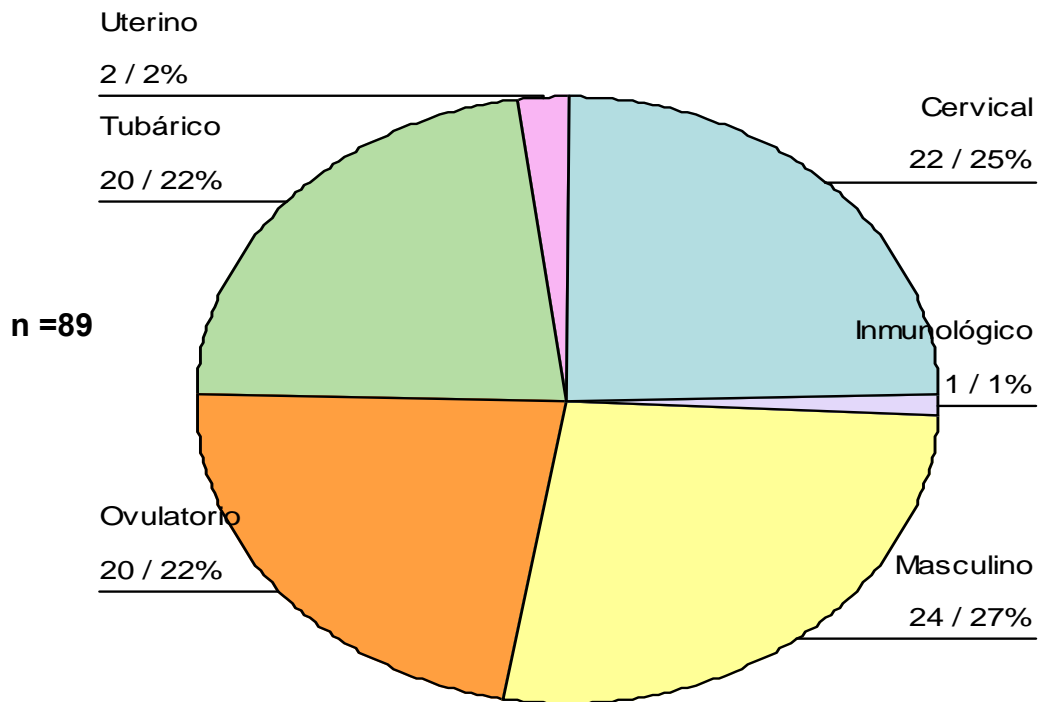
**Figura 13. TPC (n =201)**



**1º DIAGNÓSTICO**

**Figura 14. Primer diagnóstico (n =238)**



**2º DIAGNÓSTICO****Figura 15. Segundo diagnóstico (n =89)****3º DIAGNÓSTICO**

3 parejas con diagnóstico de factor tubárico y 3 con diagnóstico de factor ovulatorio (sólo el 2% del total de parejas tenían un tercer diagnóstico probable).

**NÚMERO DE EMBARAZOS CONSEGUIDOS****317 gestaciones**

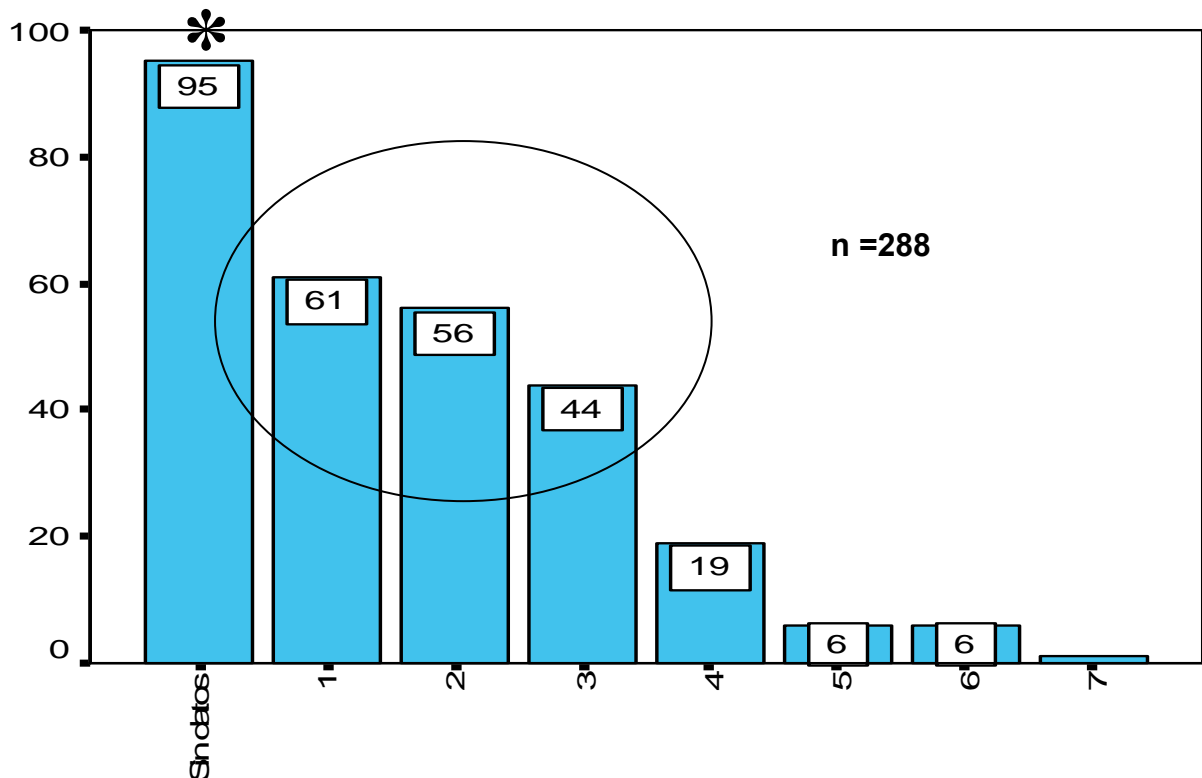
1 embarazo: 262 pacientes (91%)

2 embarazos: 23 pacientes (8%)

3 embarazos: 3 pacientes (1%)

## NÚMERO DE CICLOS NECESARIOS PARA EL 1º EMBARAZO

Figura 16. Número de ciclos necesarios para el primer embarazo (n =288)



\*Las pacientes sin datos del número de ciclos para conseguir el primer o segundo embarazo son:

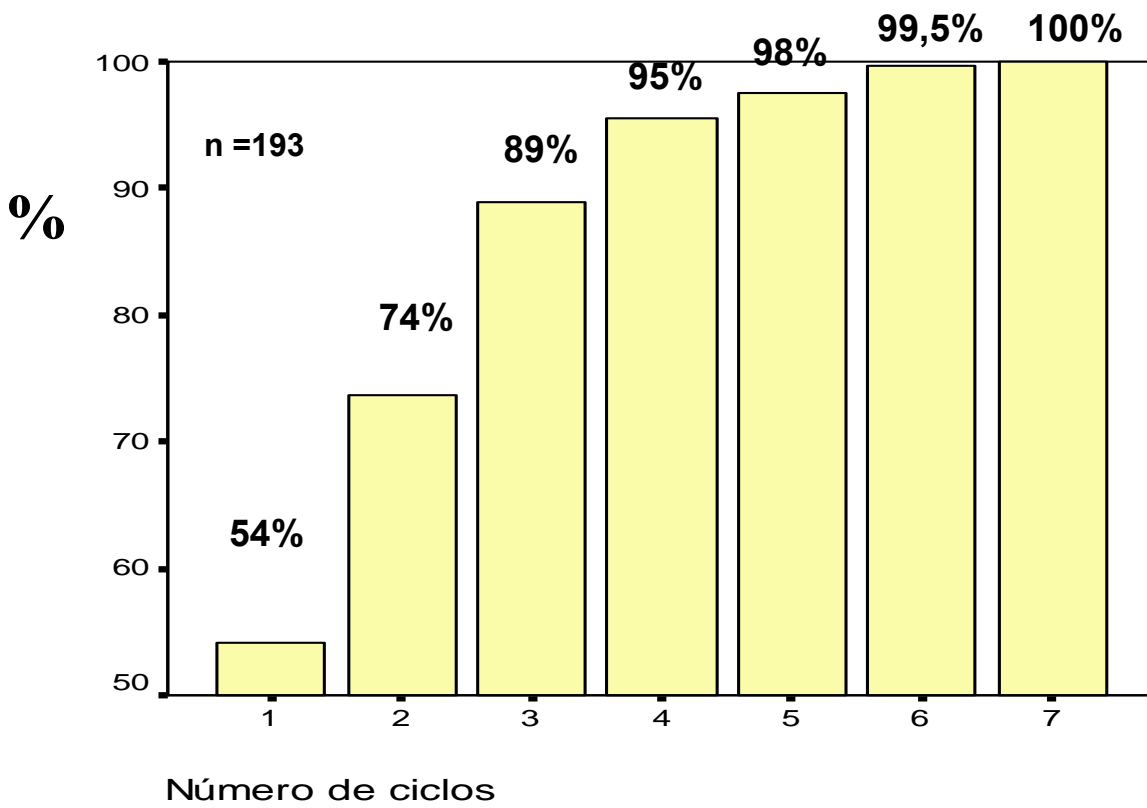
- las pacientes con embarazo espontáneo
- las pacientes con embarazo tras estudio de esterilidad
- las pacientes con tratamiento médico (sin monitorización de ciclos)
- Gestaciones conseguidas tras cirugía

De las 193 pacientes con datos:

El 83,3 % de ellas lo consiguieron con 3 ciclos o menos (161 pacientes)

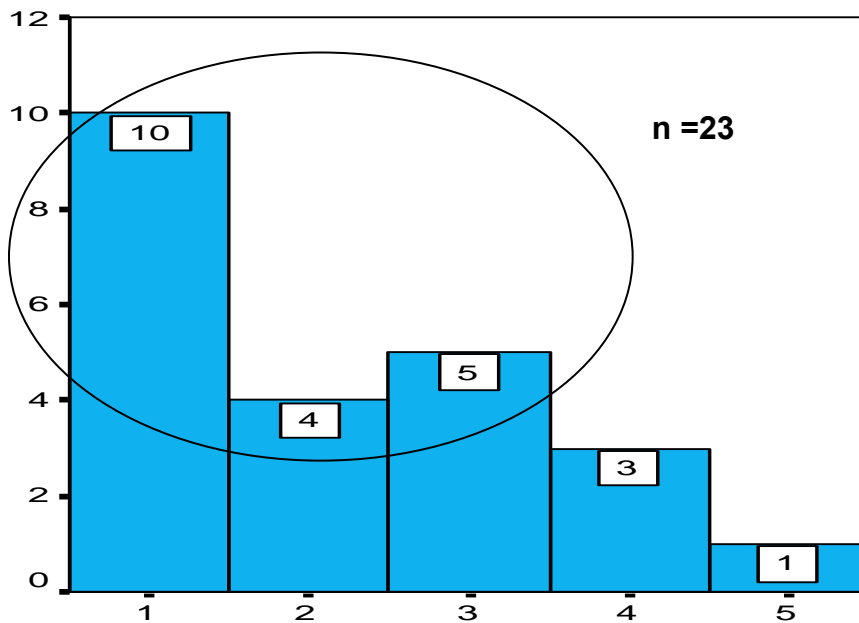
Sólo 1 paciente consiguió gestación tras 7 ciclos (0,5% del total de gestantes).

**Figura 17. Porcentaje acumulado de embarazos según ciclos realizados**



**NÚMERO DE CICLOS NECESARIO PARA EL 2º EMBARAZO**

**Figura 18. Número de ciclos necesarios para el 2º embarazo**



Hay 23 pacientes que han conseguido 2 embarazos. De éstas, el 82,6% lo han conseguido con 3 ciclos o menos.

### TIPOS DE GESTACIÓN CONSEGUIDA

293 gestaciones únicas (92,4% del total)

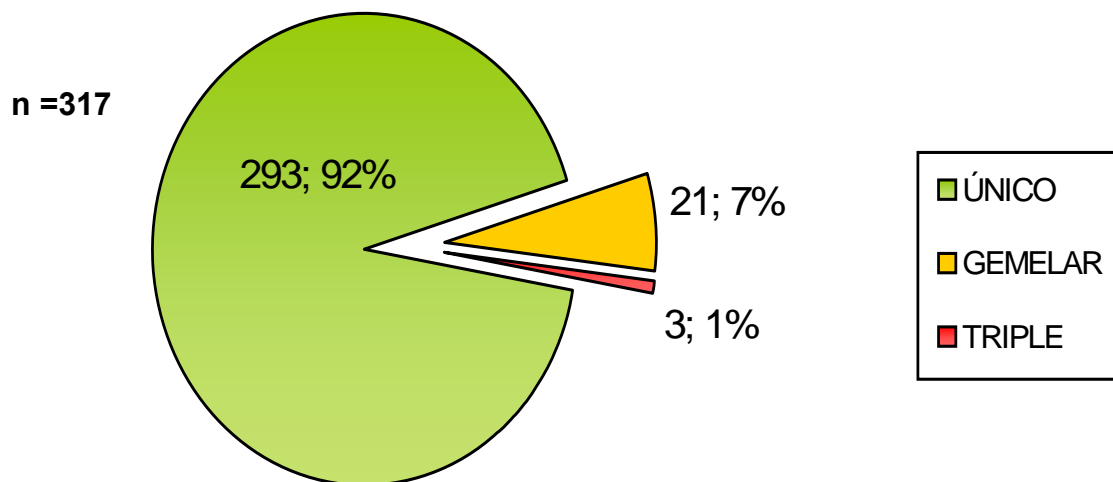
24 gestaciones múltiples (7,5%): 21 gemelares y 3 triples

-15 gestaciones gemelares con IAC

- 6 gemelares sin IAC

- 3 triples sin IAC (los 3 tras coito dirigido)

**Figura 19. Tipo de embarazo conseguido según número de embriones**



### MODO DE OBTENCIÓN DE EMBARAZO

**317 gestaciones**, de las cuales:

130 tras IAC (41%)

60 tras coito dirigido (18,9%)

44 gestaciones tras estudio de esterilidad (13,8%)

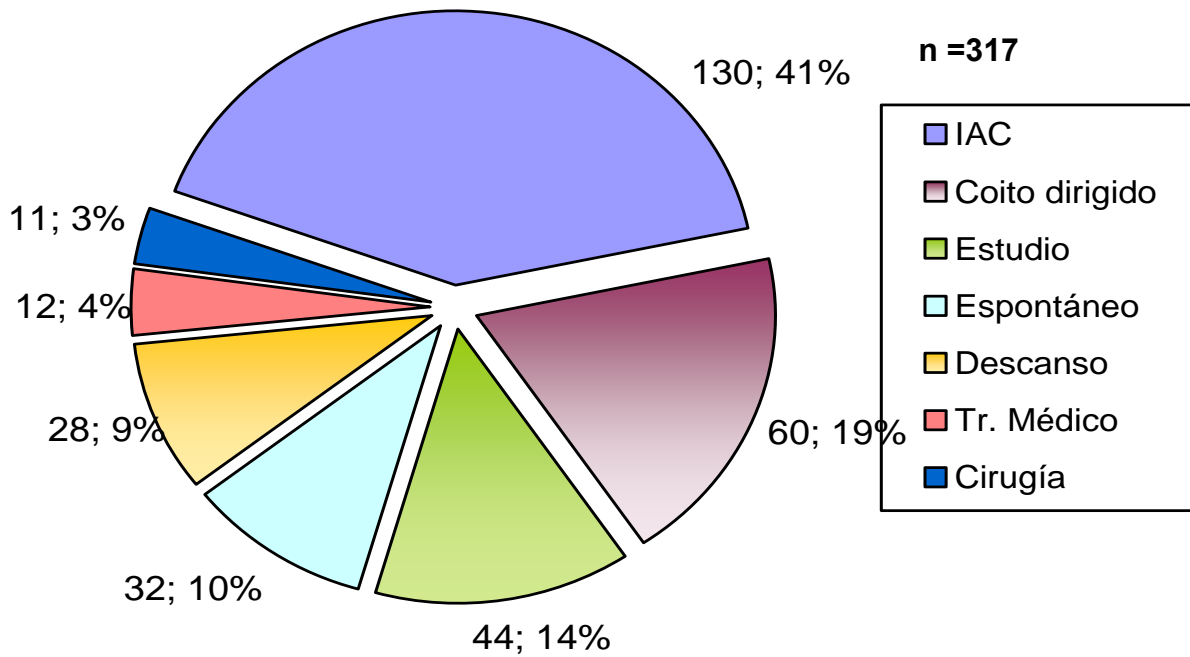
32 gestaciones espontáneas (10%)

28 en ciclo de descanso tras estimulación ovárica (8,8%)

12 tras tratamiento médico (3,7%)

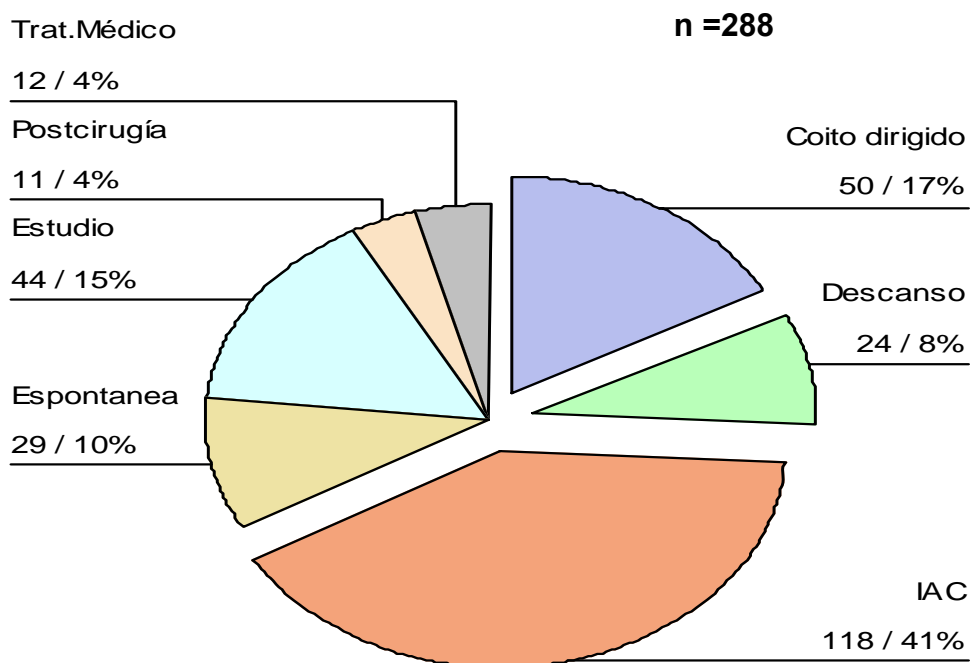
11 tras cirugía (3,4%)

**Figura 20. Tipo de embarazo conseguido según técnica de reproducción utilizada (n =317 gestaciones conseguidas)**



**MODO DE OBTENCIÓN DE PRIMER EMBARAZO**

**Figura 21. Modo de obtención del primer embarazo según técnica de reproducción utilizada (n =288 gestaciones)**



## 4.1.2 RESULTADOS DE LA MUESTRA TOTAL DE CICLOS DE LAS GESTACIONES OBTENIDAS EN LA UNIDAD DE REPRODUCCIÓN:

### ANÁLISIS DESCRIPTIVO

638 CICLOS se han realizado en estas pacientes, se suprimen los ciclos de las pacientes a las que se les pautó tratamiento médico (gestágenos por ejemplo) y no se monitorizó el ciclo, o los ciclos recogidos que iban a iniciarse, pero que no se comenzaron porque la paciente consiguió gestación tras el estudio, o incluso espontánea.

Así, los ciclos reales que incluimos en el estudio son **540 CICLOS**.

La **dosis media** que se utilizó fue de 113 unidades/día (de FSH), con una mínima de 25 unidades/día y una máxima de 300 unidades/día.

La **media de ecografías** que se realizaron hasta decidir conducta a seguir fueron 2 (con un mínimo de 1 y un máximo de 6).

El **día del ciclo en el que se decidió la actitud** fue el día 10 del ciclo de media, (con una desviación estándar de  $\pm 2,6$  días).

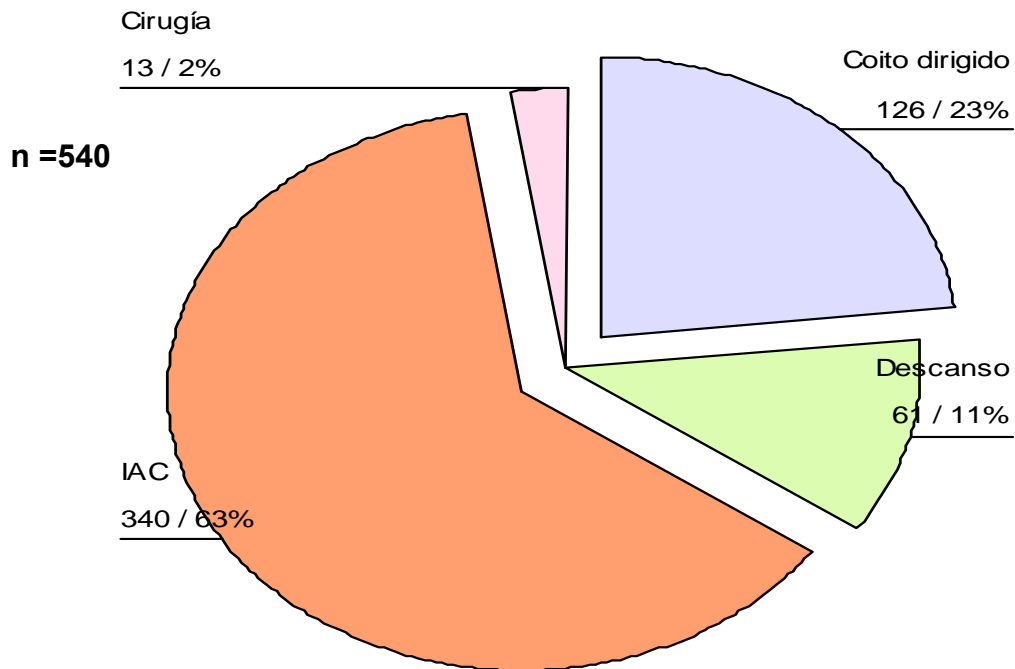
La **media de folículos totales mayores de 17mm** que se consiguieron fueron 2 de media, (con una desviación estándar de  $\pm 1,5$ ).

El **grosor endometrial** medio que se obtuvo al tomar la decisión fue de 9 mm (hay datos recogidos en 178 ciclos).

La **dosis total /ciclo** fue de media 675 unidades ( $\pm 406$  como desviación estándar), la dosis total mínima que se administró fue de 75 unidades y la máxima de 2500 unidades.

De media, el **día del ciclo en el que se realizó la inseminación** fue el día 12, con una desviación estándar de  $\pm 2,2$  días.

**Figura 22. Conducta tras los ciclos de estimulación ovárica (n =540)**



#### TIPO DE TRATAMIENTO QUE SE UTILIZÓ:

PROTOCOLO I: Pauta lenta com FSH: 342 ciclos (63,3%)

PROTOCOLO II: Pauta decreciente com FSH: 57 ciclos (10,6%)

PROTOCOLO III: Pauta lenta com HMG: 77 ciclos (14,3%)

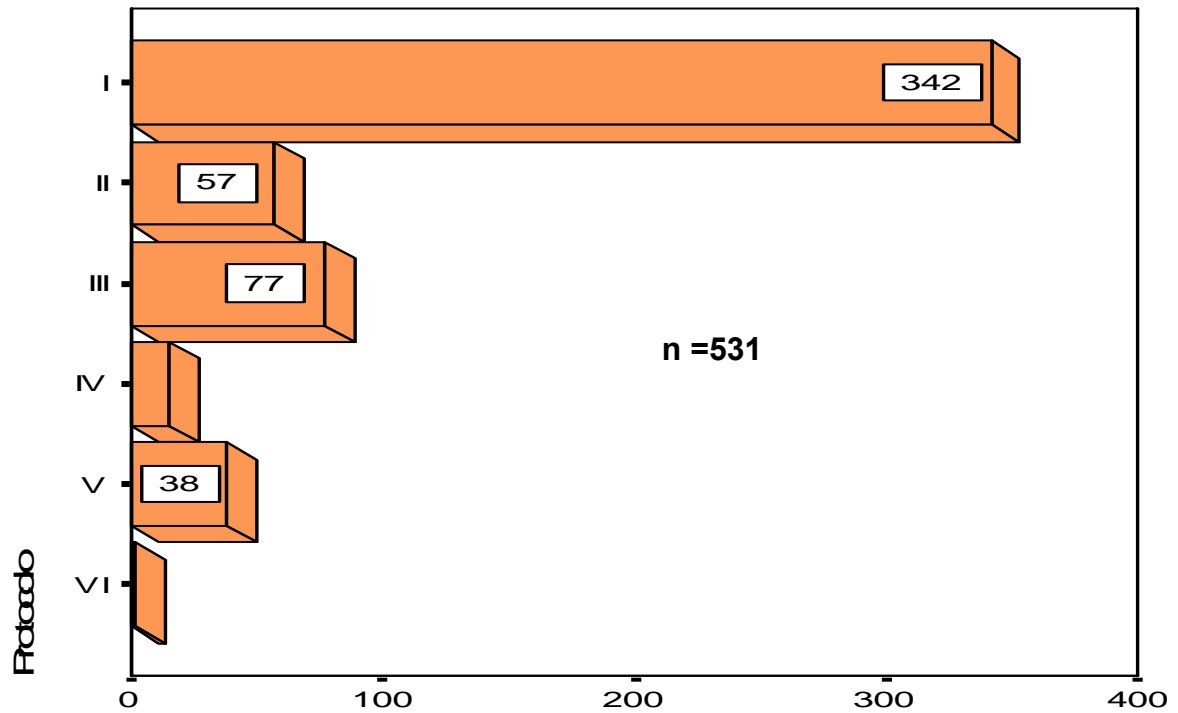
PROTOCOLO IV: Pauta decreciente com HMG: 15 ciclos (2,8%)

PROTOCOLO V: Pauta lenta com FSH y HMG: 38 ciclos (7%)

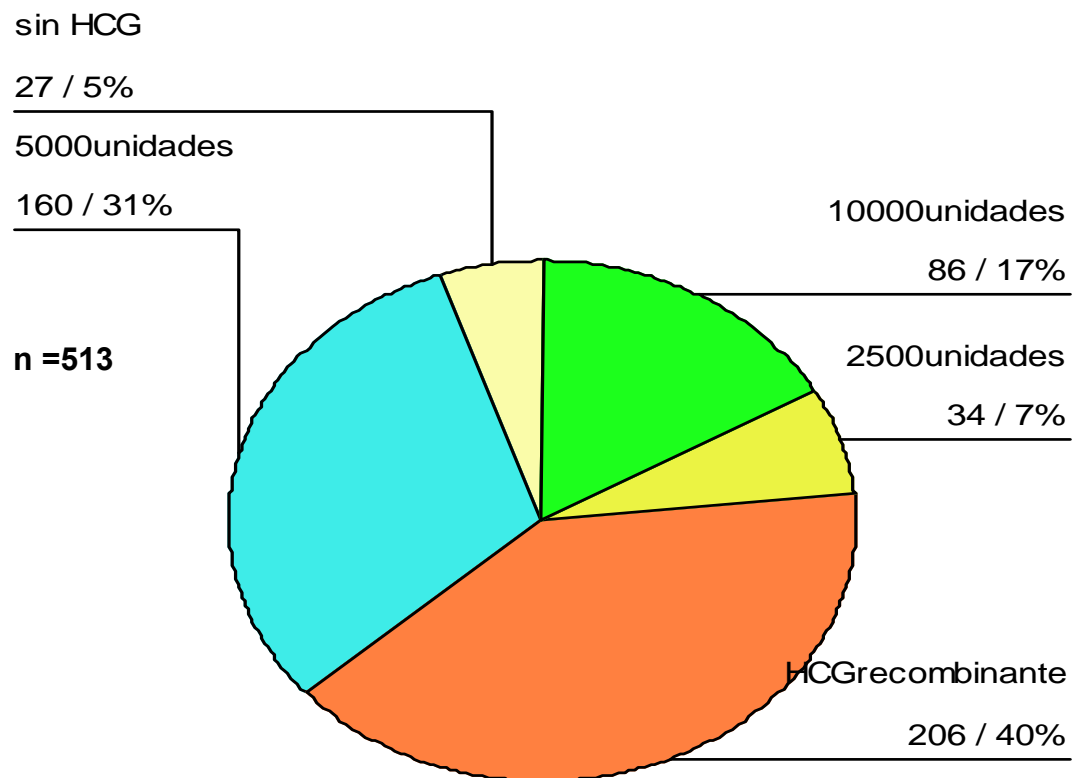
PROTOCOLO VI: Pauta decreciente com FSH y HMG: 2 ciclos (0,4%)



**Figura 23. Pautas de tratamiento (n =531 ciclos)**

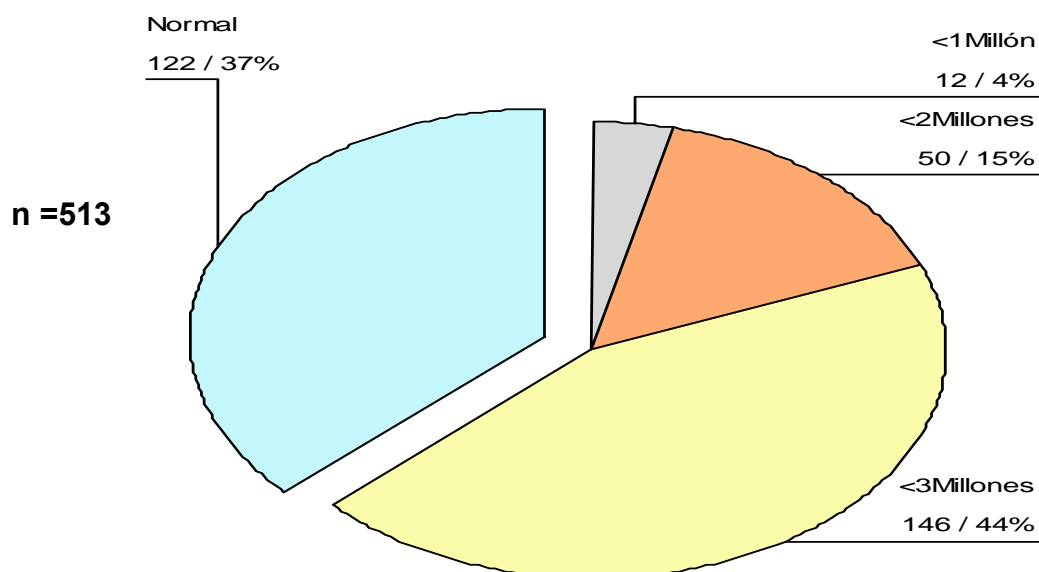


**Figura 24. Administración de HCG (n =513 ciclos)**



En el 40% de los ciclos se administraron 6500 unidades de HCG (HCG recombinante) para inducir la ovulación. En el 5% de los ciclos no se administró HCG.

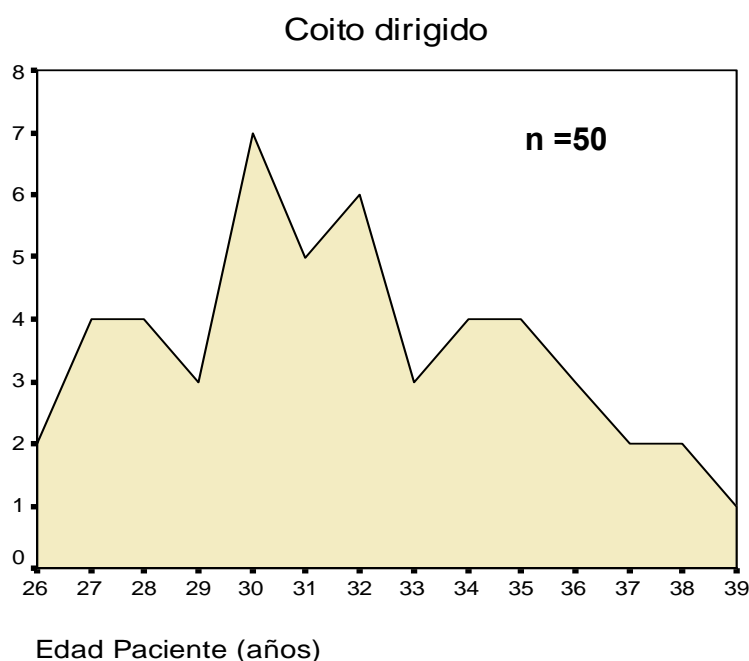
**Figura 25. REM (n =513)**



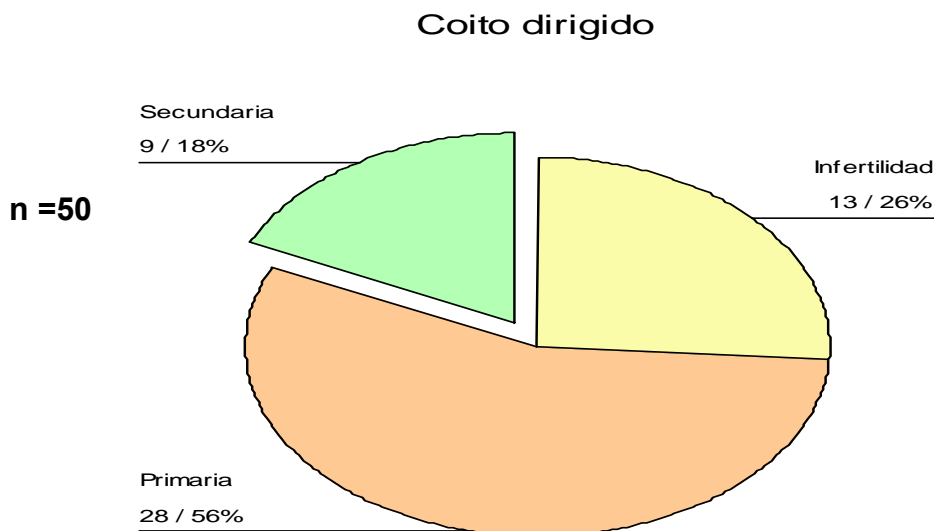
### 4.1.3 RESULTADOS DE LA MUESTRA DE EMBARAZOS CONSEGUIDOS TRAS COITO DIRIGIDO

- n = 50 pacientes. Fechas de 1ª consulta: Del 1 de Marzo del 1996 al 2 de Octubre del 2003. El 72% (36 pacientes) antes del año 2000.
- El 82% de las pacientes eran españolas (41 pacientes), y el 100% estaban casadas.
- **EDAD PACIENTE:** De 26 a 39 años. Media 31,5 años. Desviación estándar 3,4.

**Figura 26. COITO DIRIGIDO: Edad de pacientes (n =50)**



- **EDAD DE LA PAREJA:** De 28 a 39 años (sólo 5 datos). Media 33 años. Desviación estándar 4,3.
- **DURACIÓN DE ESTERILIDAD:** De 1 año a 7 años. Media 2,3 años. Desviación estándar 1,5.
- **TIPO DE ESTERILIDAD:** Primaria en 28 pacientes (56%).

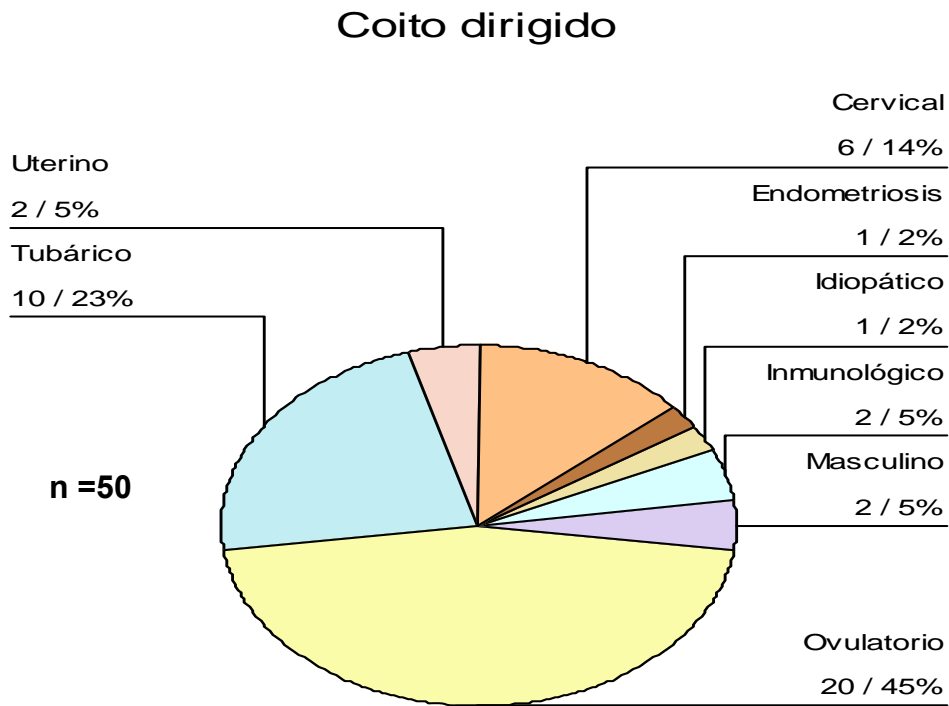
**Figura 27. COITO DIRIGIDO: Tipos de esterilidad (n =50)**

- El 82% de las parejas no aportaban estudios previos, y sólo el 18% habían seguido tratamiento previo (7 parejas): 5 pacientes habían utilizado clomifeno para estimular la ovulación, una pareja había realizado un ciclo con coito dirigido y otra pareja refería un ciclo de IAC previo en otro centro.
- Sólo existen 5 pacientes con IMC calculada (10% de la muestra), con una media de 30,39 y una desviación estándar de 7,26.
- En el 100% de los casos, no se hallaron antecedentes familiares de interés. Tampoco se recogieron antecedentes personales relevantes en 45 pacientes (90%). Sólo 4 pacientes (8%) presentaban un episodio previo de cirugía abdominal (en 2 pacientes antecedente de miomectomía y quistectomía).
- La menarquia se recogió en 22 pacientes, con una media de 13 años  $\pm 1,9$  años. El tipo menstrual era normal en 44 pacientes (88% de la muestra).

- Sólo el 12% de la muestra presentaba patología ginecológica previa (6 pacientes): Endometriosis, síndrome de ovario poliquístico, síndrome de Asherman, útero bicorne, mioma uterino y lesión cervical por HPV.
- El 56% de las pacientes eran nuligestas. 22 pacientes habían tenido un embarazo previo: 15 pacientes tenían como antecedente al menos un aborto, 6 pacientes tenían un parto previo, 3 pacientes una cesárea previa y una paciente tenía como antecedente un embarazo ectópico (2%).
- Los datos analíticos recogidos más destacables fueron (con 47 casos recogidos):  
FSH: con una media de  $5,2 \pm 1,9$  mU/ml,  
LH: con una media de  $5,9 \pm 6,7$  mU/ml y  
Estradiol, con una media de  $50 \pm 30,8$  pg/ml.
- La HSG en 37 pacientes fue normal (74%), en 10 pacientes se objetivaron alteraciones leves y en 3 alteraciones moderadas.
- En 44 pacientes el seminograma era normal (88%). En 50 pacientes, el REM era mayor de 3 millones/0,3ml (100%).
- Se realizaron 46 tests postcoitales (92% de la muestra), y de éstos, 37 fueron normales (80% del total de TPC realizados en las pacientes con gestación conseguida con coito dirigido).

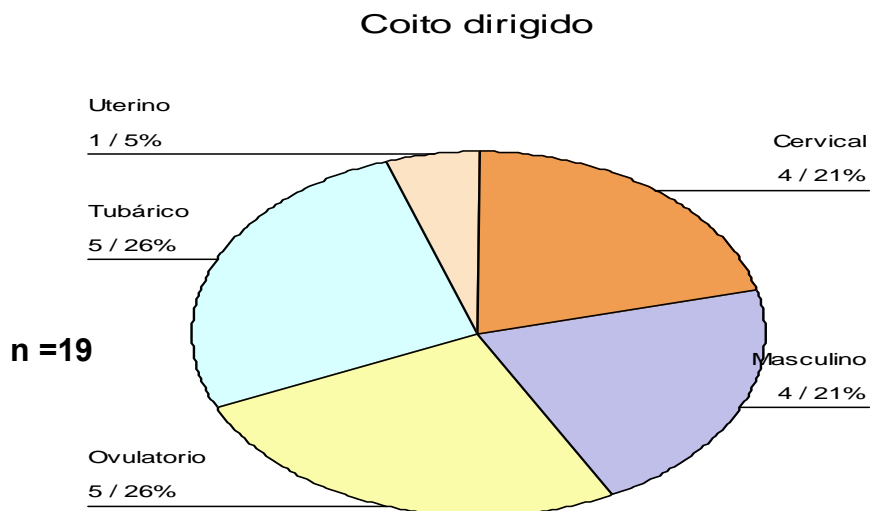
**1º DIAGNÓSTICO**

**Figura 28. COITO DIRIGIDO: Primer diagnóstico (n =50)**



**2º DIAGNÓSTICO**

**Figura 29. COITO DIRIGIDO: Segundo diagnóstico (n =19)**

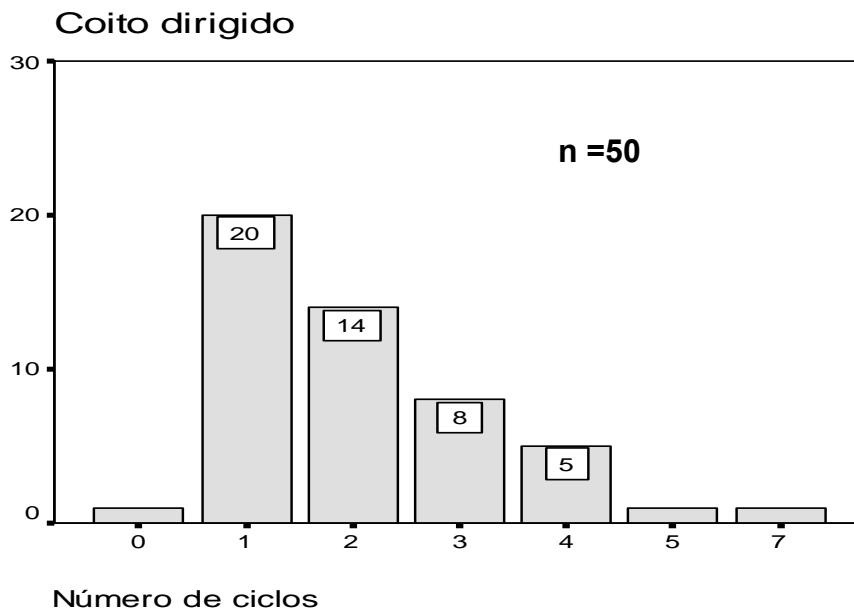


**3º DIAGNÓSTICO**

No hay pacientes con un 3º diagnóstico.

## NÚMERO DE CICLOS NECESARIOS PARA EL 1º EMBARAZO

**Figura 30. Número de ciclos necesarios para el primer embarazo (n =50 parejas)**



Hay una paciente con 0 ciclos porque es una paciente con 2 embarazos (el 1º durante estudio, con 0 ciclos y el 2º con coito dirigido, con un ciclo)

## NÚMERO DE CICLOS NECESARIOS PARA EL 2º EMBARAZO

Hay 8 pacientes con 2 embarazos y coito dirigido en el 2º: 3 parejas consiguieron su segunda gestación con un ciclo de coito dirigido, 2 parejas con 2 ciclos y 3 parejas con 3 ciclos de relaciones programadas.

## TIPO DE GESTACIÓN

ÚNICA 41 casos (82%)

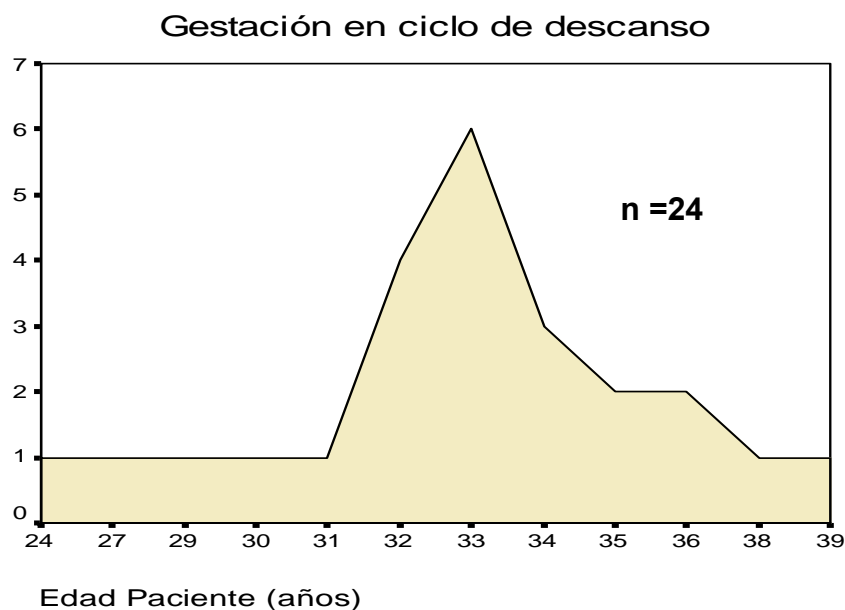
GEMELAR 6 casos (12%)

TRIPLE 3 casos (6%)

#### 4.1.4 RESULTADOS DE LA MUESTRA DE EMBARAZOS CONSEGUIDOS TRAS EL CICLO DE DESCANSO

- n = 24 pacientes. Fechas de 1ª consulta: Del 5 de Diciembre de 1995 al 16 de Marzo del 2005.
- El 87,5% de las pacientes eran españolas (21 pacientes), y el 100% estaban casadas.
- **EDAD PACIENTE:** De 24 a 39 años. Media 32,86 años. Desviación estándar 3,2.

**Figura 31. GESTACIÓN TRAS CICLO DE DESCANSO: Edad de pacientes (n =24)**

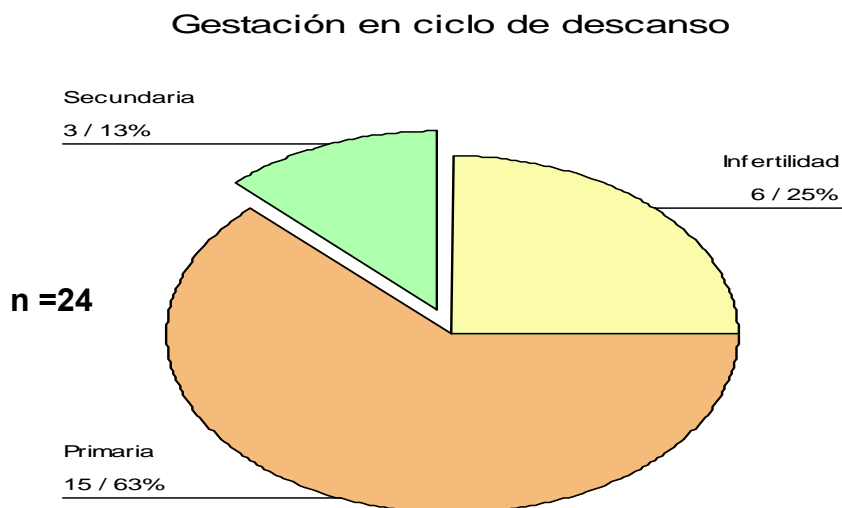


- **EDAD DE LA PAREJA:** De 26 a 47 años (sólo 7 datos). Media 34,57 años. Desviación estándar 6,8
- **DURACIÓN DE ESTERILIDAD:** De 1 año a 4 años. Media 2 años. Desviación estándar 0,9.



- **TIPO DE ESTERILIDAD:** Primaria en 15 pacientes (62,5%)

**Figura 32. GESTACIÓN TRAS CICLO DE DESCANSO: Tipos de esterilidad**



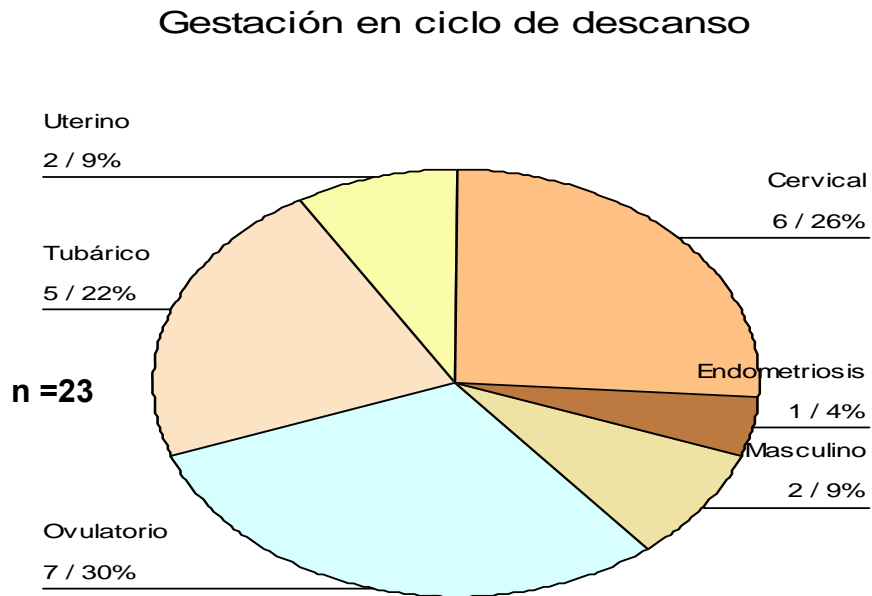
- El 87,5% de las parejas no aportaban estudios previos, y sólo el 16,7% habían seguido tratamiento previo (4 parejas): 2 pacientes habían utilizado clomifeno para estimular la ovulación, 1 pareja había realizado 1 ciclo con IAC y otra pareja refería un ciclo de FIV previo en otro centro.
- Sólo existen 4 pacientes con IMC calculada (16,7% de la muestra), con una media de 20,36 y una desviación estándar de 2,8.
- En 23 pacientes, no se hallaron antecedentes familiares de interés. Tampoco se recogieron antecedentes personales relevantes en 21 pacientes (87,5%). Sólo 2 pacientes presentaban un episodio previo de cirugía abdominal (miomectomía y quistectomía por endometrioma).
- La menarquia se recogió en 11 pacientes, con una media de 12 años  $\pm 1,2$  años. El tipo menstrual era normal en 22 pacientes (91,7% de la muestra), en los 2 casos restantes se reflejaba oligomenorrea.

- Sólo 2 pacientes presentaban patología ginecológica previa: Endometriosis y antecedente de mioma uterino.
- El 58,3% de las pacientes eran nuligestas. 10 pacientes habían tenido un embarazo previo: 7 pacientes tenían como antecedente al menos un aborto (29,2% del total de parejas que consiguen gestación tras descanso), 2 pacientes tenían un parto previo, una paciente una cesárea previa y otra tenía como antecedente un embarazo ectópico (4,2%).
- Los datos analíticos recogidos más destacables fueron (con 22 casos recogidos):  
FSH: con una media de  $6,5 \pm 3,6$  mU/ml,  
LH: con una media de  $6,7 \pm 5,5$  mU/ml y  
Estradiol, con una media de  $52,3 \pm 32,4$  pg/ml.
- La HSG en 19 pacientes fue normal (79,2%), en 3 pacientes se objetivaron alteraciones leves, en un caso alteraciones moderadas y en otra paciente alteraciones uterinas (útero arcuato).
- En 21 pacientes el seminograma era normal (87,5%). En 23 pacientes, el REM era mayor de 3 millones/0,3ml (95,8%).
- Se realizaron 19 tests postcoitales (79,2% de la muestra), y de éstos, 15 fueron normales (62,5% del total de TPC realizados en las pacientes con gestación conseguida en ciclo de descanso).

**1º DIAGNÓSTICO**

**Figura 33. GESTACIÓN TRAS CICLO DE DESCANSO: Primer diagnóstico**

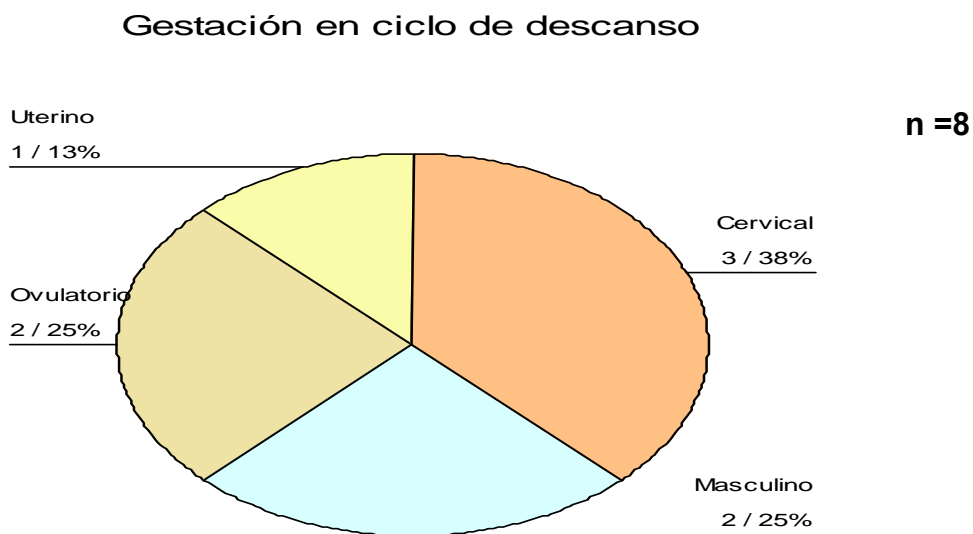
**(n =23)**



**2º DIAGNÓSTICO**

**Figura 34. GESTACIÓN TRAS CICLO DE DESCANSO: Segundo diagnóstico**

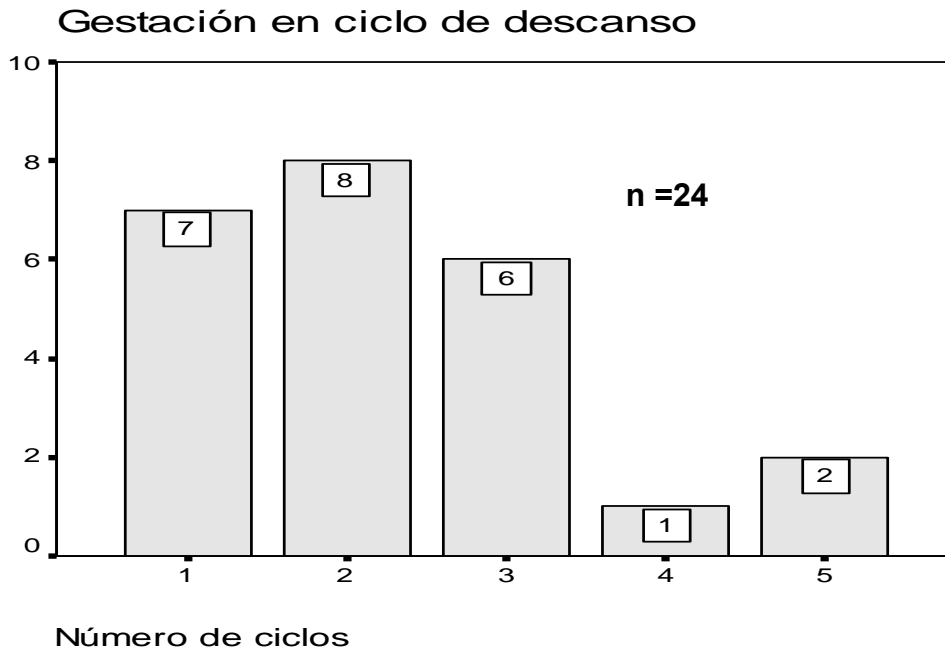
**(n= 8)**



**3º DIAGNÓSTICO:** En sólo una pareja se recoge un tercer diagnóstico probable: Factor uterino.

### NÚMERO DE CICLOS NECESARIOS PARA EL 1º EMBARAZO

**Figura 35. Número de ciclos necesarios para el primer embarazo (n =24)**



### NÚMERO DE CICLOS NECESARIOS PARA EL 2º EMBARAZO

Una paciente con el 2º embarazo en ciclo de descanso con un ciclo de coito dirigido.

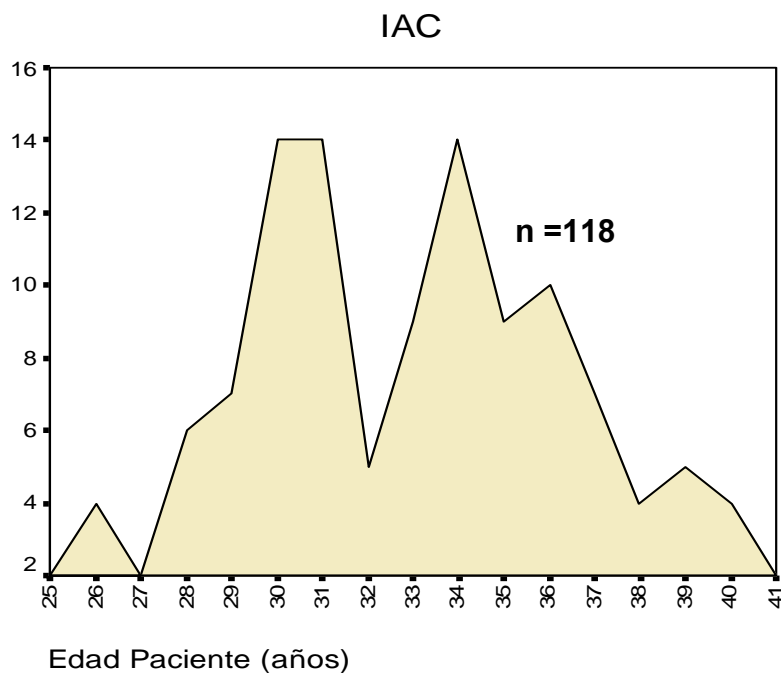
### TIPO DE GESTACIÓN

ÚNICA 24 casos (100%)

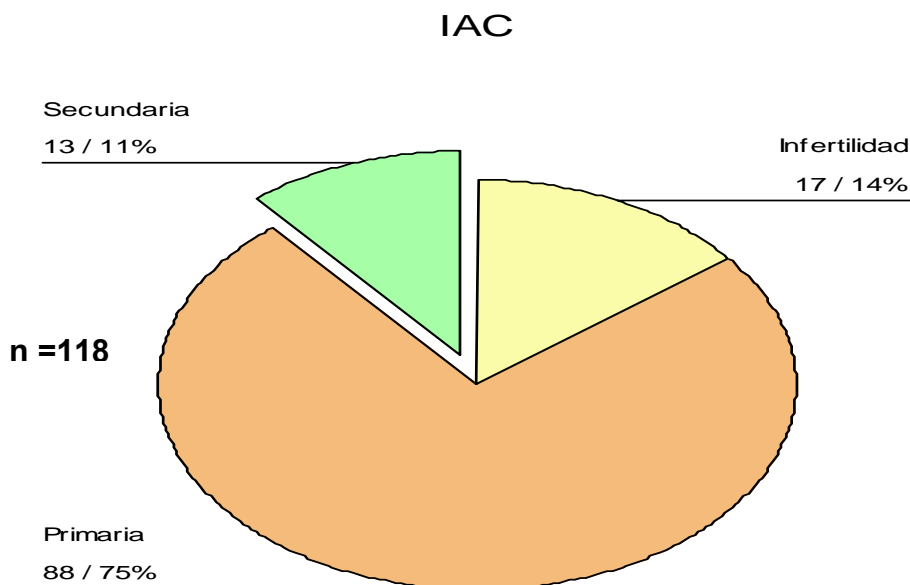
#### 4.1.5 RESULTADOS DE LA MUESTRA DE EMBARAZOS CONSEGUIDOS TRAS IAC

- $n = 118$  pacientes. Fechas de 1ª consulta: Del 12 de Enero de 1996 al 7 de Marzo del 2005.
- El 84,7% de las pacientes eran españolas (100 pacientes), y el 100% estaban casadas.
- **EDAD PACIENTE:** De 25 a 41 años. Media 32,9 años. Desviación estándar 3,8.

**Figura 36. IAC: Edad de pacientes ( $n = 118$ )**



- **EDAD DE LA PAREJA:** De 23 a 42 años (sólo 25 datos). Media 33,4 años. Desviación estándar 4,9
- **DURACIÓN DE ESTERILIDAD:** De 1 año a 10 años. Media 2 años. Desviación estándar 1,3.
- **TIPO DE ESTERILIDAD:** Primaria en 88 pacientes (74,6%)

**Figura 37. IAC: Tipos de esterilidad (n =118)**

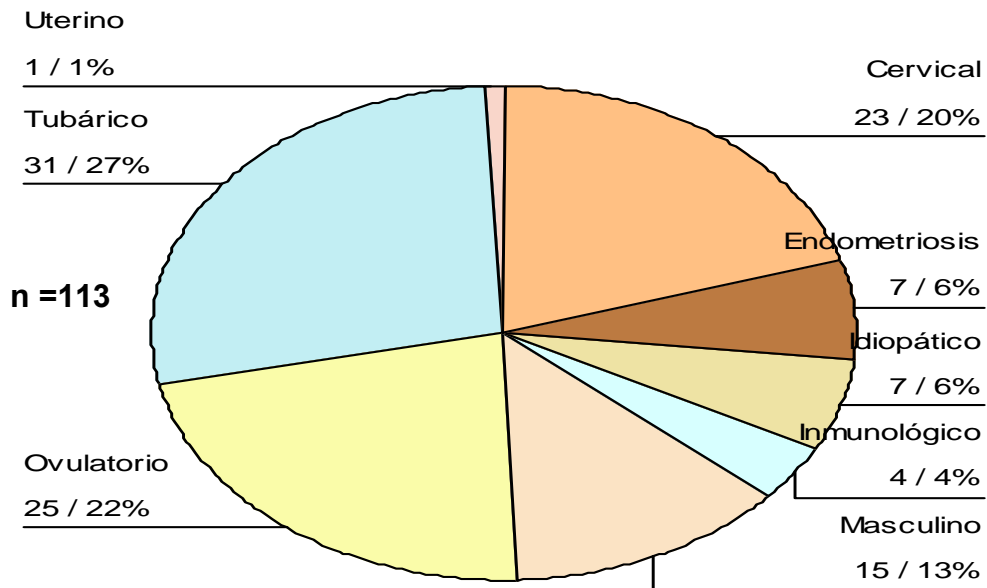
- El 80,5% de las parejas no aportaban estudios previos, y sólo el 15,3% habían seguido tratamiento previo (16 parejas): 5 pacientes habían utilizado clomifeno para estimular la ovulación, una pareja había realizado un ciclo de relaciones programadas, 7 parejas habían realizado un ciclo de IAC en otro centro y 3 parejas referían un ciclo de FIV previo.
- Sólo existen 17 pacientes con IMC calculada (14,4% de la muestra), con una media de 26,7 y una desviación estándar de 5,8.
- En 109 pacientes, no se hallaron antecedentes familiares de interés. Tampoco se recogieron antecedentes personales relevantes en 108 pacientes (91,5%). Sólo 12 pacientes (10,2%) presentaban un episodio previo de cirugía ginecológica: En 6 pacientes existía el antecedente de quistectomía (5,1%), una paciente tenía realizada una salpinguectomía unilateral, 2 pacientes tenían como antecedente una miomectomía, se

- recogió un caso con antecedente de resección de septo uterino y otro con antecedente de conización cervical previa.
- La menarquia se recogió en 43 pacientes, con una media de 12,6 años  $\pm 1,6$  años. El tipo menstrual era normal en 111 pacientes (94,1% de la muestra), 5 casos referían oligomenorrea y otros 2 amenorrea secundaria.
  - Sólo 13 pacientes presentaban patología ginecológica previa: Endometriosis (5 pacientes), 7 pacientes SOP, y una paciente diagnóstico de mioma uterino.
  - El 73,7% de las pacientes eran nuligestas. 31 pacientes habían tenido un embarazo previo: 22 pacientes tenían como antecedente al menos un aborto (18,6% del total de parejas que consiguen gestación tras IAC), 11 pacientes tenían un parto previo, 2 pacientes una cesárea previa y otras 2 tenían como antecedente un embarazo ectópico (1,7%).
  - Los datos analíticos recogidos más destacables fueron (con 114 casos recogidos):  
FSH: con una media de  $6,1 \pm 2,3$  mU/ml,  
LH: con una media de  $4,6 \pm 5,4$  mU/ml y  
Estradiol, con una media de  $49 \pm 76$  pg/ml.
  - La HSG en 79 pacientes fue normal (66,9%), en 27 pacientes se objetivaron alteraciones leves, en 9 casos alteraciones moderadas, en una paciente alteraciones cervicales y en otra alteraciones uterinas (en el 33,1% de las HSG realizadas se recogieron alteraciones).
  - En 92 pacientes el seminograma era normal (78%). En 112 pacientes, el REM era mayor de 3 millones/0,3ml (94,9%).

- Se realizaron 80 tests postcoitales (67,8% de la muestra), y de éstos, 51 fueron normales (63,7% del total de TPC realizados en las pacientes con gestación conseguida tras IAC).

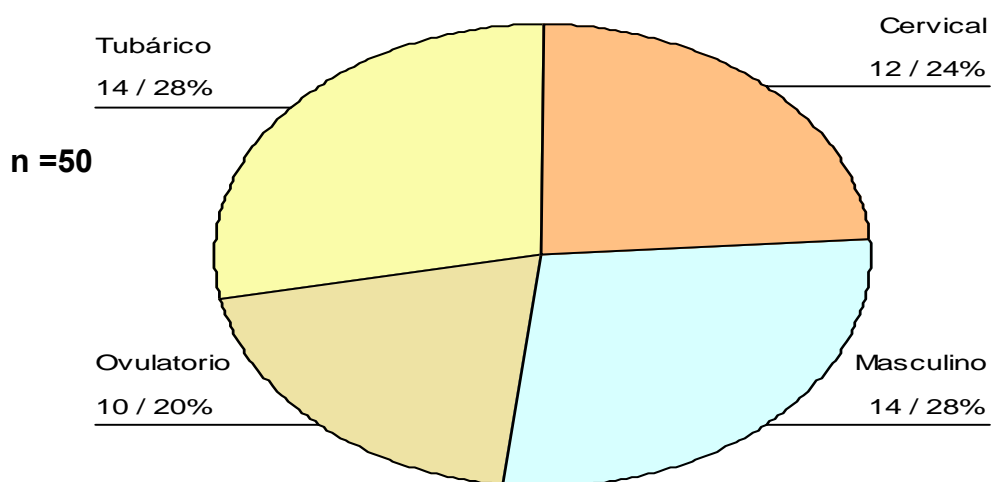
**1º DIAGNÓSTICO**

**Figura 38. IAC: Primer diagnóstico (n =113)**



**2º DIAGNÓSTICO**

**Figura 39. IAC: Segundo diagnóstico (n =50)**





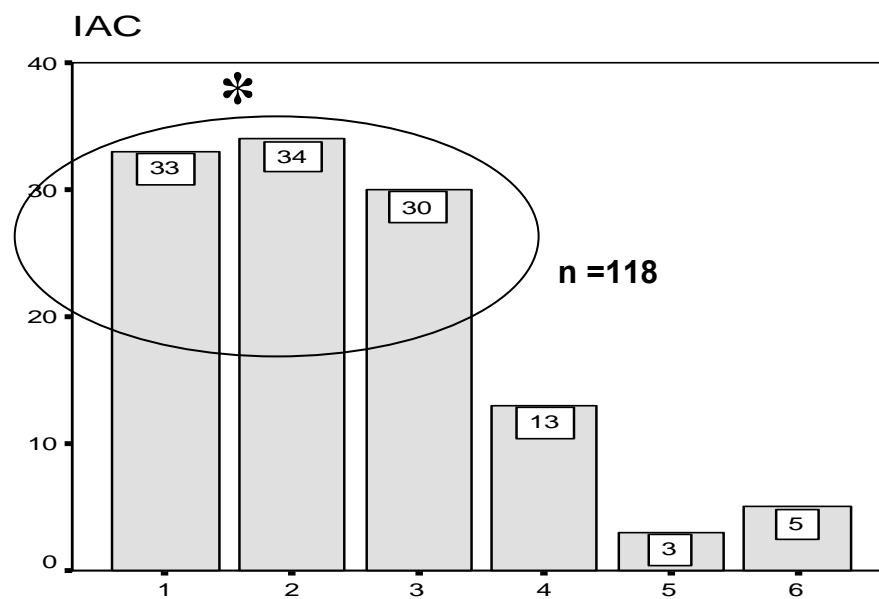
### 3º DIAGNÓSTICO

En sólo 6 historias se detalla un tercer diagnóstico probable: En 3 casos se añade un factor ovulatorio, en 2 casos el factor masculino y en una pareja el factor cervical.

### NÚMERO DE CICLOS NECESARIOS PARA EL 1º EMBARAZO

**Figura 40. IAC: Número de ciclos necesarios para el primer embarazo**

**(n =118)**



\*En el 82,2% de las gestaciones conseguidas tras IAC, el éxito se logró en los 3 primeros ciclos.

### NÚMERO DE CICLOS NECESARIOS PARA EL 2º EMBARAZO

Hubo 14 parejas con segundos embarazos en la Unidad tras IAC: 6 se obtuvieron con un único ciclo, 2 embarazos con 2 ciclos, 2 tras 3 ciclos, 3 gestaciones tras 4 ciclos y uno después de 5 ciclos (10 segundos embarazos se obtuvieron con 3 ciclos o menos, el 71,4%).

### TIPO DE GESTACIÓN

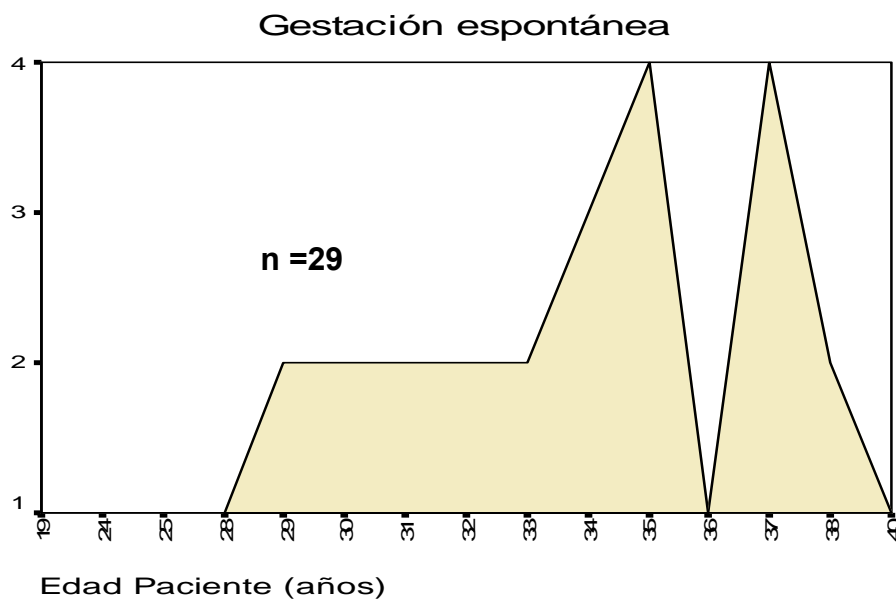
ÚNICA 103 casos (87,2%)

GEMELAR 15 casos (13,8%)

## 4.1.6 RESULTADOS DE LA MUESTRA DE EMBARAZOS ESPONTÁNEOS

- n = 29 pacientes. Fechas de 1ª consulta: Del 1 de Febrero de 1996 al 20 de Octubre del 2005.
- El 79,3% de las pacientes eran españolas (23 pacientes), y el 89,7% estaban casadas.
- **EDAD PACIENTE:** De 19 a 40 años. Media 32,69 años. Desviación estándar 4,6.

**Figura 41. GESTACIÓN ESPONTÁNEA: Edad de pacientes (n =29)**



- **EDAD DE LA PAREJA:** De 29 a 45 años (sólo 4 datos). Media 38 años. Desviación estándar 6,6.
- **DURACIÓN DE ESTERILIDAD:** De 6 meses a 5 años. Media 1,7 años. Desviación estándar 1,2.
- **TIPO DE ESTERILIDAD:** Primaria en 22 pacientes (75,9%)

**Figura 42. GESTACIÓN ESPONTÁNEA: Tipo de esterilidad (n =29)**

- El 86,2% de las parejas no aportaban estudios previos, y sólo el 17,2% habían seguido tratamiento previo (5 parejas): 2 pacientes habían utilizado clomifeno para estimular la ovulación, 2 parejas habían realizado un ciclo de relaciones programadas y una pareja había realizado 1 ciclo de IAC en otro centro.
- Sólo existen 3 pacientes con IMC calculada (10,3% de la muestra), con una media de 24 y una desviación estándar de 5,1.
- En 26 pacientes no se hallaron antecedentes familiares de interés. Los antecedentes personales fueron irrelevantes en todos los casos. Sólo 3 pacientes (13,8%) presentaban un episodio previo de cirugía ginecológica: En 2 pacientes existía el antecedente de miomectomía y en otro caso el antecedente de anexectomía unilateral.
- La menarquia se recogió en 15 pacientes, con una media de 12 años  $\pm 1,2$  años. El tipo menstrual era normal en 26 pacientes (89,7% de la muestra) y 3 casos referían oligomenorrea.

- Sólo 2 pacientes presentaban patología ginecológica previa: Una paciente diagnóstica de SOP, y otra con diagnóstico de malformación uterina (útero bicorne).
- El 75,9% de las pacientes eran nuligestas. 7 pacientes habían tenido un embarazo previo: 5 pacientes tenían como antecedente al menos un aborto (17,1% del total de parejas que consiguen gestación espontánea) y 4 pacientes tenían un parto previo.
- Los datos analíticos recogidos más destacables fueron (con 14 casos recogidos):  
FSH: con una media de  $5,6 \pm 2,7$  mU/ml,  
LH: con una media de  $13,4 \pm 21,7$  mU/ml y  
Estradiol, con una media de  $84 \pm 61,7$  pg/ml.
- La HSG en 16 pacientes fue normal (55,2%). En 13 casos no se realizó (el diagnóstico de gestación fue previo a la realización de la prueba).
- En 16 pacientes el seminograma era normal (78%). En 20 pacientes, el REM era mayor de 3 millones/0,3ml (95,2%).
- Se realizaron 12 tests postcoitales (41,4% de la muestra), y de éstos, todos resultaron normales (100% del total de TPC realizados en las pacientes con gestación espontánea).

**DIAGNÓSTICO:** Hay datos en 9 pacientes:

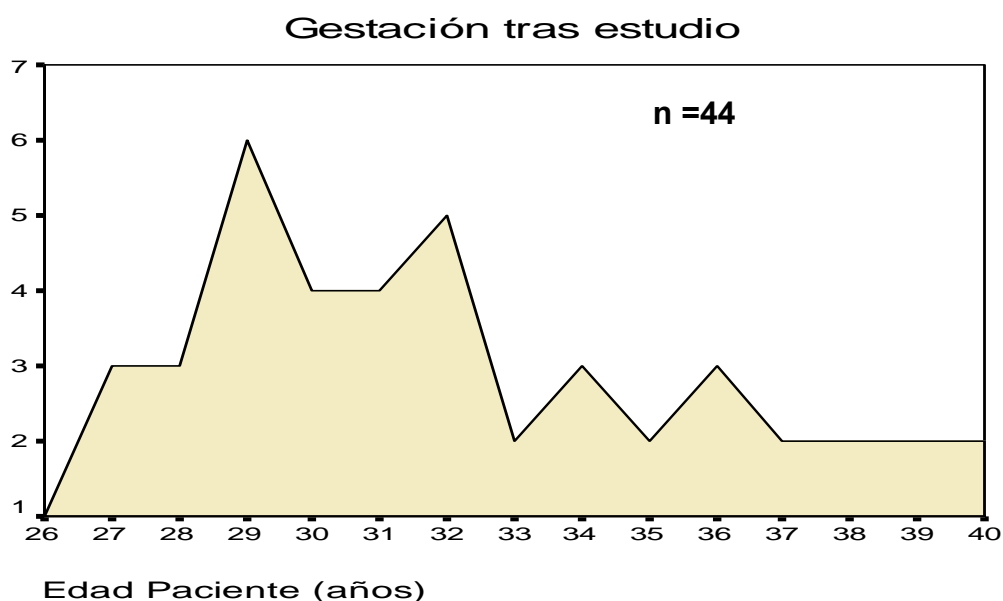
- F. Cervical 1 paciente
- F. Idiopático 2 pacientes
- F. Masculino 2 pacientes
- F. Ovulatorio 3 pacientes
- F. Uterino 1 paciente

**TIPO DE GESTACIÓN:** ÚNICA 29 casos (100%)

#### 4.1.7 RESULTADOS DE LA MUESTRA DE EMBARAZOS CONSEGUIDOS DURANTE EL ESTUDIO DE INFERTILIDAD

- n = 44 pacientes. Fechas de 1ª consulta: Del 4 de Enero de 1996 al 25 de Abril del 2005.
- El 95,5% de las pacientes eran españolas (42 pacientes), y el 100% estaban casadas.
- **EDAD PACIENTE:** De 26 a 40 años. Media 32,34 años. Desviación estándar 3,9.

**Figura 43. GESTACIÓN DURANTE ESTUDIO: Edad de pacientes (n =44)**



- **EDAD DE LA PAREJA:** De 28 a 45 años (sólo 4 datos). Media 36años. Desviación estándar 8,7.
- **DURACIÓN DE ESTERILIDAD:** De 1 año a 4 años. Media 1,5 años. Desviación estándar 0,8.
- **TIPO DE ESTERILIDAD:** Primaria en 26 pacientes (59,1%)

**Figura 44. GESTACIÓN DURANTE ESTUDIO: Tipo de esterilidad (n =44)**

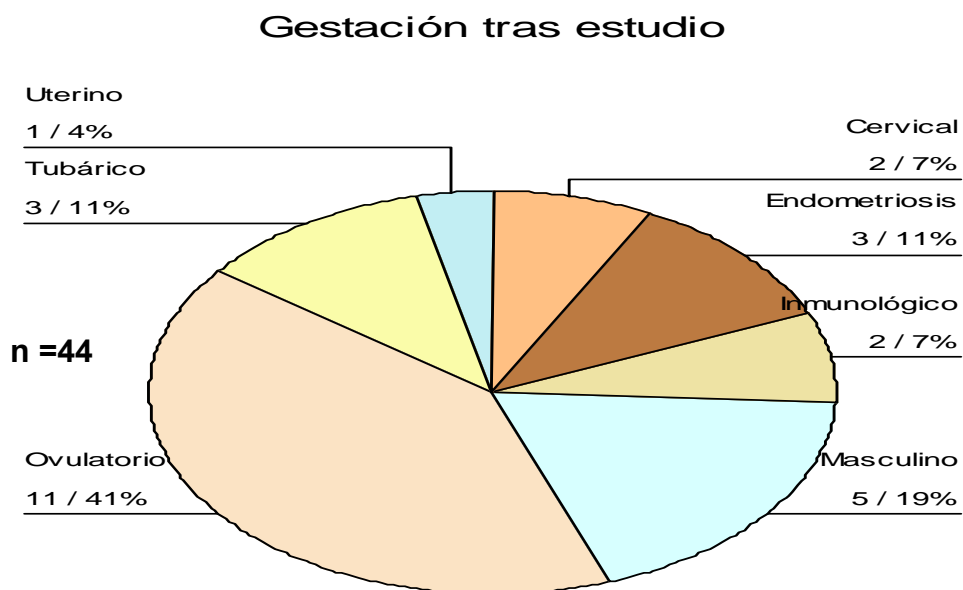
- El 97,7% de las parejas no aportaban estudios previos, y ninguna pareja había seguido tratamiento previo.
- Sólo existen 4 pacientes con IMC calculada (10% de la muestra), con una media de 22 y una desviación estándar de 3,7.
- En ningún caso se recogieron antecedentes familiares de interés. Los antecedentes personales fueron destacables en 4 casos (9,1%): Una paciente tenía el antecedente de leucemia, otra de LES, una paciente con espondilitis anquilopoyética y otra con antecedente de TBC.
- La menarquia se recogió en 23 pacientes, con una media de 12,6 años  $\pm$ 1,4 años. El tipo menstrual era normal en el 100% de las mujeres.
- Sólo 3 pacientes presentaban patología ginecológica previa (6,9%): Una paciente con diagnóstico de SOP, y 2 con diagnóstico de endometriosis. En 3 casos se recogió el antecedente de quistectomía previa (6,8%).
- El 59,1% de las pacientes eran nuligestas. 18 pacientes habían tenido un embarazo previo: 10 pacientes tenían como antecedente al menos

un aborto (22,7% del total de parejas que consiguen gestación durante estudio), 11 pacientes tenían un parto previo y 1 una cesárea previa.

- Los datos analíticos recogidos más destacables fueron (con 14 casos recogidos):  
FSH: con una media de  $5,2 \pm 2,7$  mU/ml,  
LH: con una media de  $6 \pm 5,7$  mU/ml y  
Estradiol, con una media de  $71,9 \pm 58,9$  pg/ml.
- La HSG en 30 pacientes fue normal (68,2%). En 4 pacientes existieron alteraciones leves en el paso de contraste.
- En 30 pacientes el seminograma era normal (76%). En 38 pacientes, el REM era mayor de 3 millones/0,3ml (86,4%).
- Se realizaron 31 tests postcoitales (70,5% de la muestra), y de éstos, 26 resultaron normales (83,8% del total de TPC realizados en las pacientes con gestación durante estudio).

### 1º DIAGNÓSTICO

**Figura 45. GESTACION DURANTE ESTUDIO: Primer diagnóstico (n =44)**



## 2º DIAGNÓSTICO

En 7 parejas se propone un segundo diagnóstico: En 3 casos factor masculino, en 2 casos factor cervical, en un caso factor ovulatorio y en otro caso factor tubárico asociado.

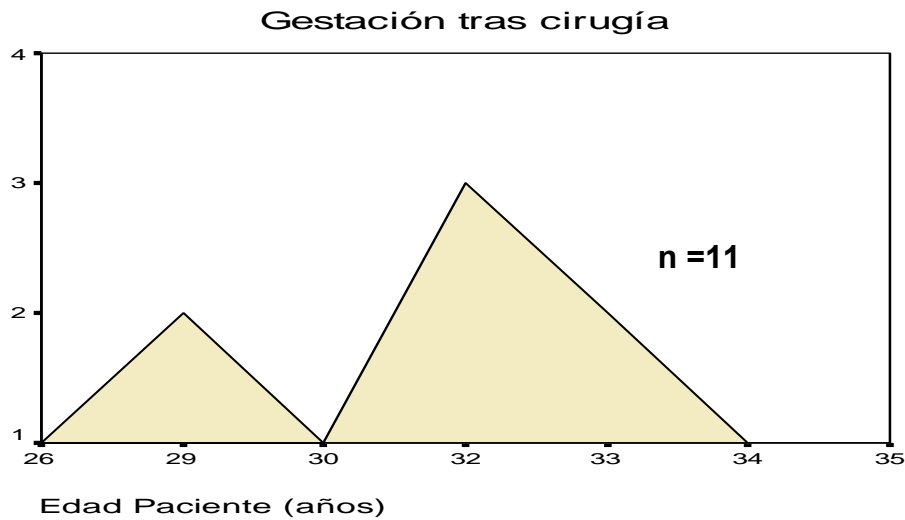
**TIPO DE GESTACIÓN:** ÚNICA 44 casos (100%)

### 4.1.8 RESULTADOS DE LA MUESTRA DE EMBARAZOS CONSEGUIDOS TRAS CIRUGÍA

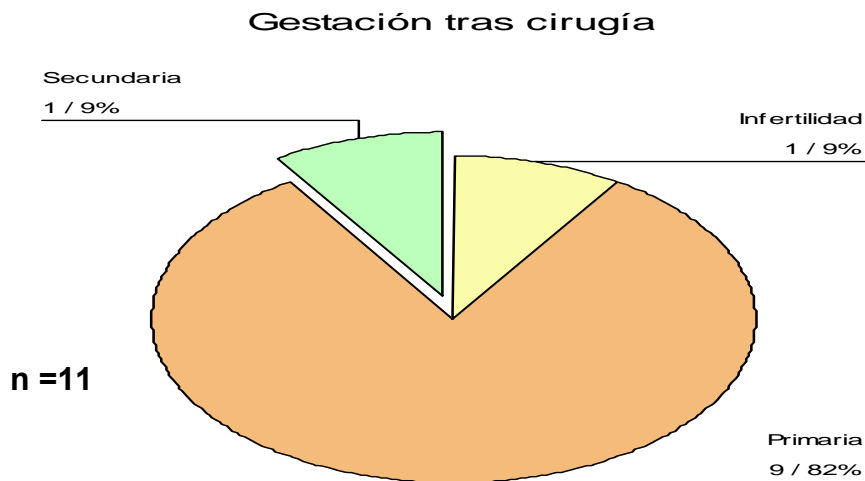
n = 11 pacientes

- Fechas de 1ª consulta: Del 27 de Junio de 1996 al 13 de Mayo del 2003.
- Las cirugías realizadas fueron:
  - En 6 pacientes (54,5% de los casos) laparoscopias diagnósticas con prueba de cromoperturbación tubárica positiva en los 6 casos.
  - En una paciente (9% de los casos) se realizó laparoscopia quirúrgica con adhesiolisis pélvica.
  - En 4 pacientes (36,4% de los casos) se realizó quistectomía ovárica, con diagnóstico de endometriosis.
- El 81,8% de las pacientes eran españolas (9 pacientes), y el 90,9% estaban casadas.
- **EDAD PACIENTE:** De 26 a 35 años. Media 31,6 años. Desviación estándar 2,6.



**Figura 46. GESTACIÓN TRAS CIRUGÍA: Edad de pacientes (n =11)**

- **DURACIÓN DE ESTERILIDAD:** De 1 a 9 años. Media 3,1 años. Desviación estándar 2,7.
- **TIPO DE ESTERILIDAD:** Primaria en 9 pacientes (81,8%).

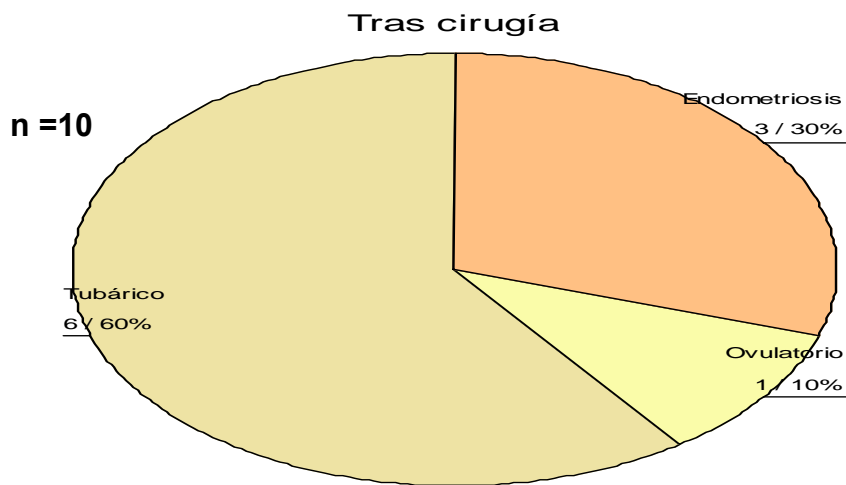
**Figura 47. GESTACIÓN TRAS CIRUGÍA: Tipo de esterilidad (n =11)**

- Ningún caso aportaba estudios previos, y ninguna pareja había seguido tratamiento previo.
- Sólo existe 1 paciente con IMC calculada: 22,13.
- En ningún caso se recogieron antecedentes familiares o personales de interés.

- La menarquia se recogió en 6 pacientes, con una media de 12,3 años  $\pm 1,9$  años. El tipo menstrual era normal en el 100% de las mujeres.
- Sólo 4 pacientes presentaban patología ginecológica previa (36,4%): 3 pacientes con diagnóstico de endometriosis y una con diagnóstico de mioma uterino. En 3 casos se recogió el antecedente de quistectomía previa (37,3%) y en un caso de miomectomía (9,1%).
- El 72,7% de las pacientes eran nuligestas. 3 pacientes habían tenido un embarazo previo: 2 pacientes tenían como antecedente al menos un aborto (18,2% del total de parejas que consiguen gestación tras cirugía) y 2 pacientes referían un parto previo.
- Los datos analíticos recogidos más destacables fueron (con 11 casos recogidos):  
FSH: con una media de  $5,1 \pm 1,4$  mU/ml,  
LH: con una media de  $4,1 \pm 2,7$  mU/ml y  
Estradiol, con una media de  $53 \pm 31$  pg/ml.
- La HSG en 3 pacientes fue normal (27,3%). En 3 pacientes existieron alteraciones leves en el paso de contraste, en 2 alteraciones moderadas y en otra alteraciones graves.
- En 9 pacientes el seminograma era normal (81,8%). En 9 pacientes, el REM era mayor de 3 millones/0,3ml (81,8% de la muestra, 100% del total de los realizados).
- Se realizaron 7 tests postcoitales (63,6% de la muestra), y de éstos, 4 resultaron normales (57% del total de TPC realizados en las pacientes con gestación tras cirugía).

## 1º DIAGNÓSTICO

**Figura 48. GESTACIÓN TRAS CIRUGÍA: Primer diagnóstico (n =10)**



## 2º DIAGNÓSTICO

Sólo en 2 parejas se asoció un segundo diagnóstico: Factor masculino y factor cervical.

**TIPO DE GESTACIÓN:** ÚNICA 11 casos (100%).

En 8 parejas la gestación se consiguió tras la laparoscopia (en los 3 meses sucesivos) y en 6 de ellas había habido estimulaciones ováricas previas sin éxito.

Una paciente obtuvo el embarazo tras 2 ciclos de IAC posteriores a la cirugía (y se le habían realizado 4 IAC antes de la laparoscopia).

Y en 2 parejas se logró la gestación al menos 1 año después de la cirugía.

## 4.1.9 RESULTADOS DE LA MUESTRA DE EMBARAZOS CONSEGUIDOS TRAS TRATAMIENTO MÉDICO

- n = 12 pacientes. Fechas de 1ª consulta: Del 22 de Julio de 1996 al 3 de Marzo del 2004.
- Se pautó clomifeno a 4 parejas (33,3% de los casos con gestación tras tratamiento médico).
- Se pautaron gestágenos en la segunda fase del ciclo a 8 pacientes (66,7% de los casos).
- El 75% de las pacientes eran españolas (9 pacientes), y el 100% estaban casadas.
- **EDAD PACIENTE:** De 23 a 39 años. Media 31,5años. Desviación estándar 4,4.

**Figura 49. GESTACIÓN CON TRATAMIENTO MÉDICO: Edad de pacientes (n =12)**



- **DURACIÓN DE ESTERILIDAD:** De 1 a 6 años. Media 1,8 años. Desviación estándar 1,5.

- **TIPO DE ESTERILIDAD:** Primaria en 3 pacientes (25%).

**Figura 50. GESTACIÓN TRAS TRATAMIENTO MÉDICO: Tipo de esterilidad (n =12)**



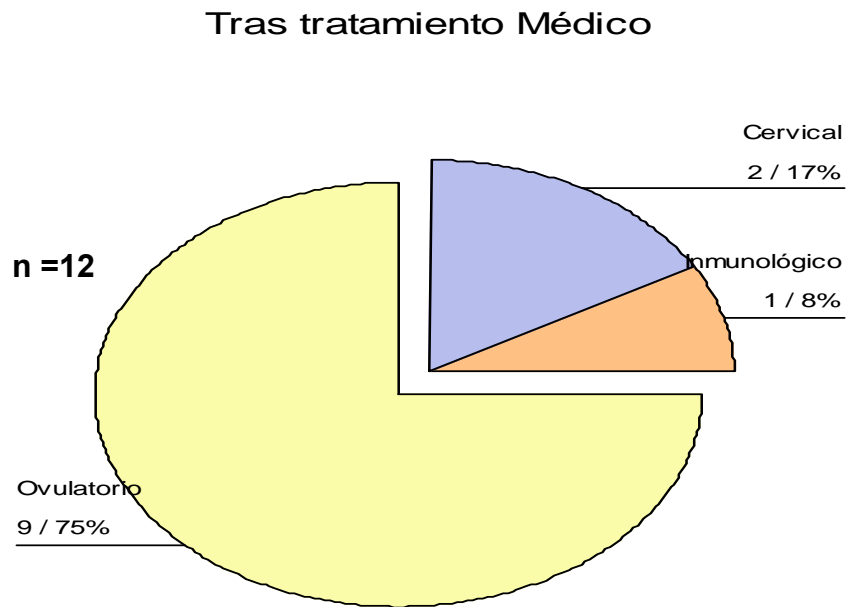
- Sólo un caso aportaba estudios previos, y únicamente 2 parejas habían seguido tratamiento previo con clomifeno.
- Sólo existe una paciente con IMC calculada: 18,76.
- En ningún caso se recogieron antecedentes familiares y 2 mujeres referían como antecedente hiperprolactinemia e hipertiroidismo.
- La menarquia se recogió en una paciente: 18 años. El tipo menstrual fue normal en 9 mujeres (75%), existía oligomenorrea en 2 pacientes y amenorrea secundaria en una.
- Sólo 2 pacientes presentaban patología ginecológica previa (16,7%): Una paciente con diagnóstico de SOP y una con diagnóstico de útero bicorne. Una paciente tenía como antecedente quirúrgico relevante salpinguectomía unilateral (8,3%).
- El 25% de las pacientes eran nuligestas. 9 pacientes habían tenido un embarazo previo: 5 pacientes tenían como antecedente al menos un aborto (41,6% del total de parejas que consiguen gestación tras

tratamiento médico), 5 pacientes referían un parto previo y una paciente refería el antecedente de embarazo ectópico.

- Los datos analíticos recogidos más destacables fueron (con 8 casos recogidos):  
FSH: con una media de  $6,9 \pm 4,3$  mU/ml,  
LH: con una media de  $10,7 \pm 7,8$  mU/ml y  
Estradiol, con una media de  $39,6 \pm 17$  pg/ml.
- La HSG en 8 pacientes fue normal (66,7%). En 2 pacientes existieron alteraciones leves en el paso de contraste y en otra alteraciones uterinas.
- En 10 pacientes el seminograma era normal (100% de los recogidos). En 10 pacientes, el REM era mayor de 3 millones/0,3ml (100% del total de los realizados).
- Se realizaron 6 tests postcoitales (50% de la muestra), y de éstos, 4 resultaron normales (66,6% del total de TPC realizados en las pacientes con gestación tras tratamiento médico).

**1º DIAGNÓSTICO**

**Figura 51. GESTACIÓN TRAS TRATAMIENTO MÉDICO: Primer diagnóstico (n =12)**

**2º DIAGNÓSTICO**

Sólo en 2 parejas se asoció un segundo diagnóstico: Factor ovulatorio y factor masculino.

**TIPO DE GESTACIÓN: ÚNICA 12 casos (100%)**

## 4.2 ESTUDIO CASO CONTROL

Comparamos las parejas que han obtenido embarazo (288 parejas) con el grupo control de parejas sin gestación (139 parejas):

**Tabla 1. 1 Comparación no embarazo-embarazo: Datos epidemiológicos**

	<b>NO EMBARAZO (n=139) n (%)</b>	<b>EMBARAZOS (n=288) n (%)</b>	<b>p</b>
<b>Edad (años) (Media, DE)</b>	33,6 (3,8)	32,5 (3,8)	<b>0,003</b>
<b>Duración Esterilidad</b>			
<b>Menos 2 años</b>	28 (21)	120 (44)	<b>0,001</b>
<b>2 años o más</b>	103 (79)	150 (56)	
<b>Estudios previos de esterilidad:</b>			
<b>Sí</b>	101 (73)	247 (86)	<b>0,001</b>
<b>No</b>	38 (27)	41 (14)	
<b>Tratamientos previos</b>			
<b>Sí</b>	20 (14)	36(13)	0.17
<b>No</b>	119 (86)	252(87)	



**Tabla 1. 2 Comparación no embarazo-embarazo: Antecedentes obstétricos y pruebas complementarias**

		<b>NO EMBARAZOS (n=139) n (%)</b>	<b>EMBARAZOS (n=288) n (%)</b>	<b>p</b>
<b>Gestaciones</b>	<b>No</b>	96 (69)	188 (65)	0,437
	<b>Sí</b>	43 (31)	100 (45)	
<b>Abortos</b>	<b>No</b>	113 (81)	222 (77)	0,325
	<b>Sí</b>	26(19)	66(23)	
<b>Partos</b>	<b>No</b>	123 (88)	247 (86)	0,438
	<b>Sí</b>	16 (11,5)	41 (14)	
<b>Cesáreas</b>	<b>No</b>	134 (96)	280 (97)	0.644
	<b>Sí</b>	5 (4)	8 (3)	
<b>Tipo esterilidad</b>				
	<b>Primaria</b>	117 (84)	241 (84)	0.897
	<b>Secundaria</b>	22 (16)	47(16)	
<hr/>				
	<b>FSH*</b>	6,5 (5,3 -8,2)	5,5 (4,3 -7,1)	<b>0,001</b>
<hr/>				
	<b>LH*</b>	4,9 (3,7 -6,1)	4,8 (3,3 -7,4)	0,241
<hr/>				
	<b>Estradiol*</b>	45 (34 -65)	49 (36- 73)	0.088
<hr/>				
	<b>Progesterona*</b>	0,7 (0,5 -0,8)	0,6 (0,4 -1,1)	0,357

\*Los resultados de esta tabla se expresan con la mediana y los percentiles

Al comparar los 2 grupos, la conclusión de estos resultados es la siguiente:

Las pacientes del grupo control (no gestantes) presentan una edad mayor en la 1ª consulta, llevan más años intentando la gestación, han solicitado estudios de esterilidad previos en más ocasiones y la FSH es mayor en las pacientes sin gestación.

## ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Las variables que presentaron asociación significativa respecto a la variable de respuesta en el análisis univariante, se analizaron en un modelo de regresión múltiple.

**Tabla 1.3 Modelo de regresión logística predictor de embarazo ajustado por edad**

CARACTERÍSTICAS	OR	Intervalo de Confianza 95%	p
Duración de esterilidad <2años y ≥2años	2,71	(1,63-4,49)	<b>0,001</b>
Estudios previos No/Sí	1,78	(1,01-3,11)	<b>0,044</b>
FSH ≤6 y >6	2,35	(1,47-3,74)	<b>0,001</b>

La tabla muestra los resultados del análisis de regresión logística utilizando como variable dependiente la consecución o no de embarazo. La probabilidad de embarazo ajustada por edad es:

- 2,7 veces mayor en las pacientes con menos de 2 años de duración de la esterilidad frente a las pacientes con más de 2 años.
- 1,7 veces mayor si no aportan estudios previos de esterilidad en la primera consulta.
- Y 2,3 veces mayor en aquellas que presentan valores de FSH menores o iguales a 6.

## **4.3 COMPARACIÓN DE VARIABLES ENTRE**

### **TIPOS DE GESTACIÓN:**

#### **4.3.1 COMPARACIÓN DE VARIABLES ENTRE TODOS**

##### **LOS TIPOS DE EMBARAZO**

Se comparan las siguientes variables entre todos los tipos de gestación:

- edad de la mujer al inicio del estudio
- duración de la esterilidad al inicio del estudio
- FSH al 3º día del ciclo
- estradiol al 3º día del ciclo
- tipo de esterilidad
- REM
- HSG

Obteniéndose los siguientes resultados con significación estadística:

-Para averiguar si existen diferencias generales con una variable en todos los grupos, se han comparado todas las variables entre todos los tipos de embarazos, obteniendo sólo significación estadística con la duración de la esterilidad ( $p = 0,017$ ), con las gestaciones previas ( $p = 0,005$ ) y con los partos previos ( $p = 0,01$ ).

Tabla 2. DIFERENCIAS ENTRE TODOS LOS GRUPOS

	n	p(ANOVA)
Edad pacientes	288	0,35
Edad pareja	47	0,86
Duración esterilidad	270	<b>0,017</b>
IMC	36	0,87
Estudios previos	288	0,10
Menarquia	124	0,6
Gestaciones previas	288	<b>0,005</b>
Abortos previos	288	0,3
Partos previos	288	<b>0,01</b>
Cesáreas previas	288	0,49
Embarazos ectópicos previos	288	0,49
Hijos previos	288	0,57
Tipo esterilidad	288	0,52
FSH	254	0,66
LH	254	0,67
Estradiol	250	0,28
Progesterona	209	0,85
Prolactina	229	0,12

**Tabla 3. VARIABLE: Duración de la esterilidad ( $p = 0,017$ )**

	n	Duración esterilidad Media (DE)(años)
Coito dirigido	50	2,3 (1,5)
Gestación tras descanso	24	1,8 (0,9)
Gestación tras IAC	118	2,1 (1,3)
Gestación espontánea	29	1,7 (1,2)
Gestación tras estudio	44	1,5 (0,8)
Gestación tras cirugía	11	3,1 (2,7)
Gestación tras tratamiento médico	12	1,8 (1,5)

**Tabla 4. VARIABLE: Gestaciones previas ( $p = 0,005$ )**

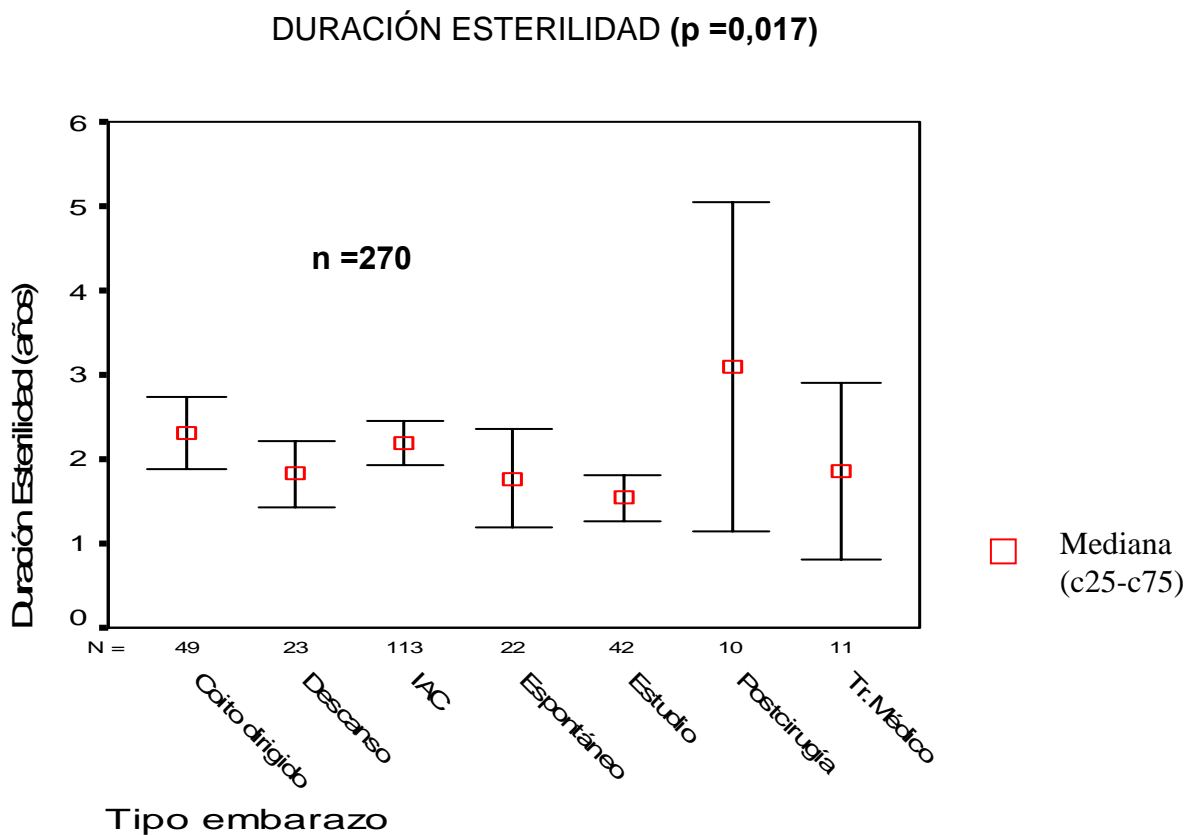
	n	Gestaciones previas Media (DE)
Coito dirigido	50	0,7 (0,99)
Gestación tras descanso	24	0,5 (0,72)
Gestación tras IAC	118	0,4 (0,8)
Gestación espontánea	29	0,5 (1,1)
Gestación tras estudio	44	0,7 (0,98)
Gestación tras cirugía	11	0,4 (0,82)
Gestación tras tratamiento médico	12	1,5 (1,2)

**Tabla 5. VARIABLE: Partos previos ( $p = 0,01$ )**

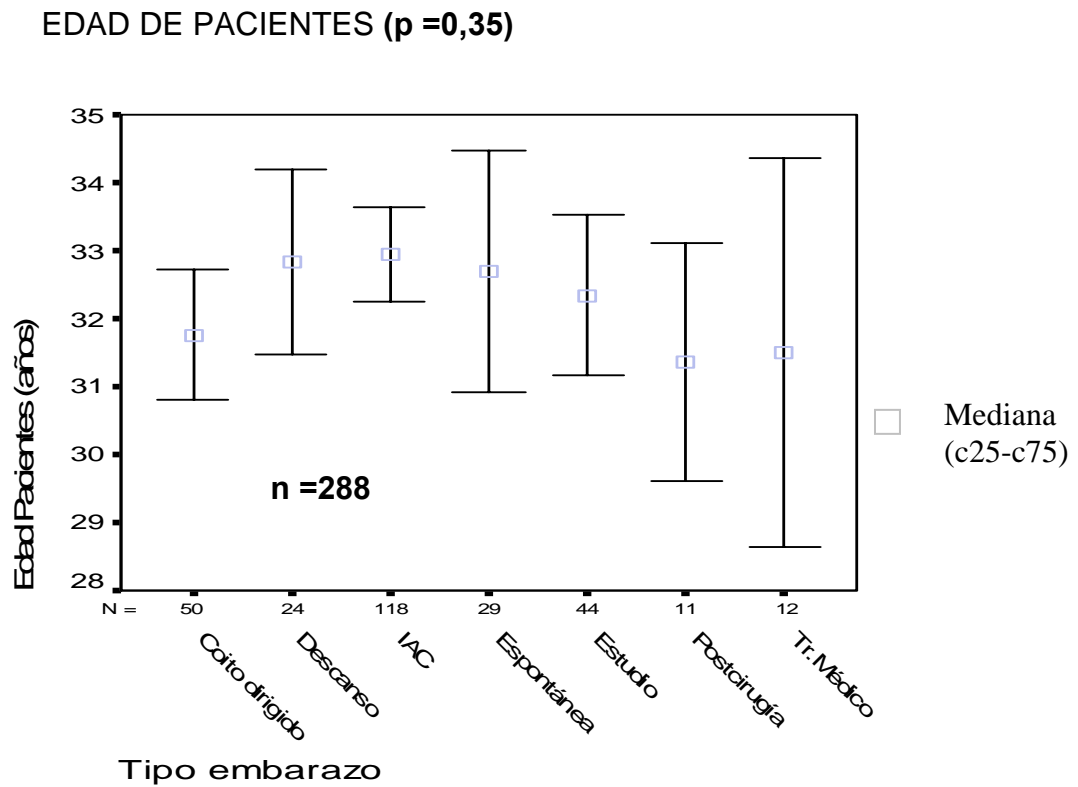
	n	Partos previos Media (DE)
Coito dirigido	50	0,12 (0,32)
Gestación tras descanso	24	0,08 (0,28)
Gestación tras IAC	118	0,09 (0,29)
Gestación espontánea	29	0,14 (0,35)
Gestación tras estudio	44	0,25 (0,43)
Gestación tras cirugía	11	0,18 (0,4)
Gestación tras tratamiento médico	12	0,5 (0,67)

Las gráficas siguientes relacionan variables en todos los grupos:

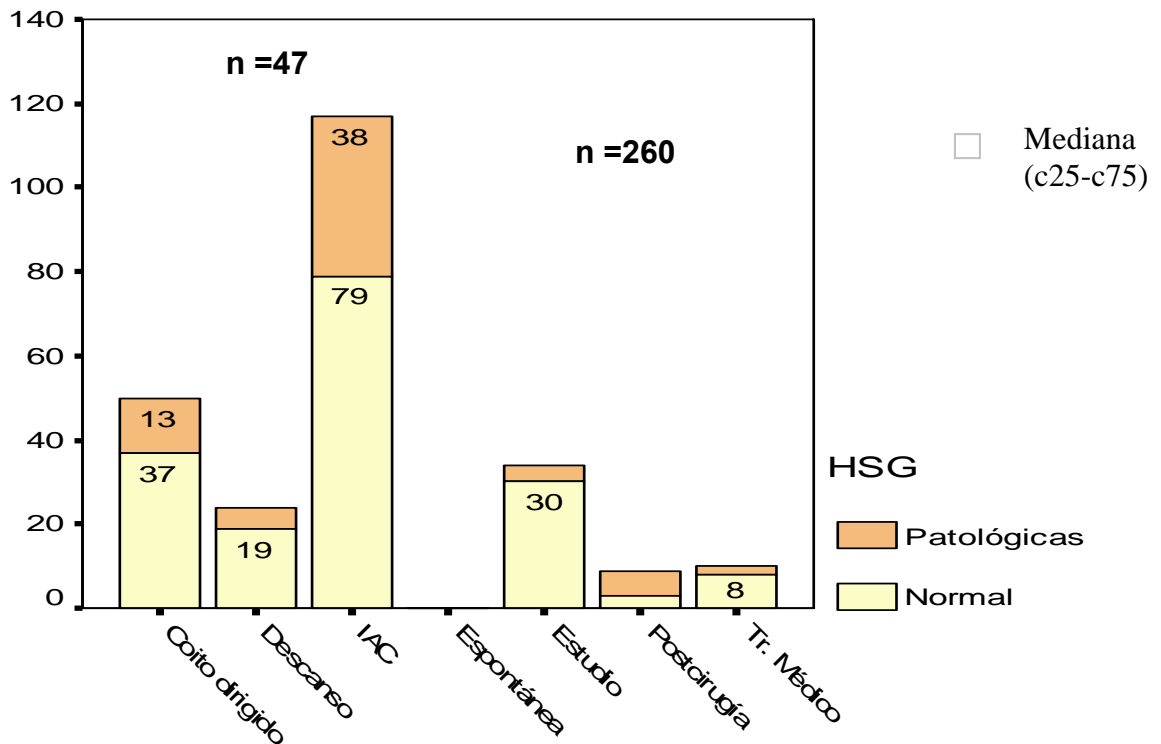
**Figura 52. Duración de la esterilidad según tipo de embarazo (n =270)**



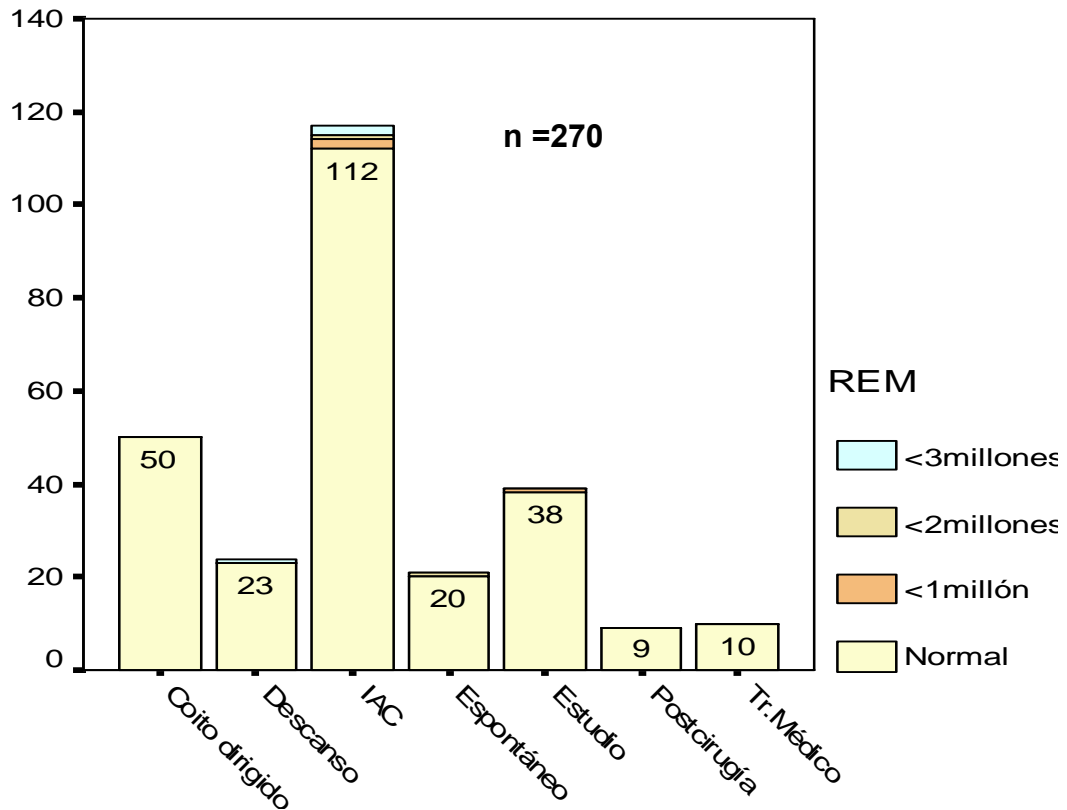
**Figura 53. Edad de las pacientes según tipo de embarazo (n =288)**



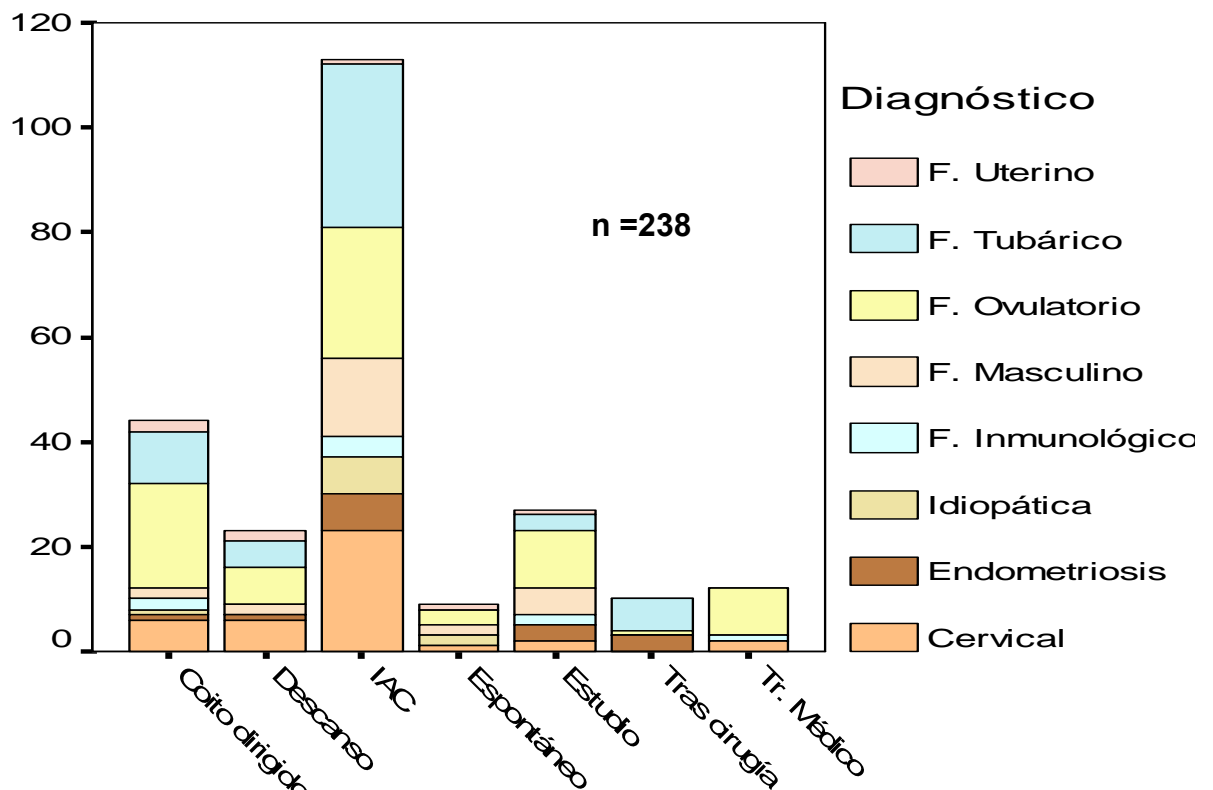
**Figura 54. Histerosalpingografía según tipo de embarazo (n =260)**



**Figura 55. REM según tipo de embarazo (n =270)**



**Figura 56. Diagnósticos según tipo de embarazo (n =238)**





-En segundo lugar, se compara una variable en cada grupo de embarazo con la misma variable en los demás grupos de embarazo, para extraer diferencias particulares de cada variable en cada grupo. Esta comparación binaria (grupo-grupo) sólo se realiza con las variables con significación estadística del estudio previo entre todas las variables y todos los tipos de gestación: duración de la esterilidad, gestaciones previas y partos previos

Extrayendo los siguientes resultados con significación estadística:

- En el grupo “gestación tras IAC” frente al grupo “gestación tras estudio”:
  - . La duración de la esterilidad es mayor en las pacientes con gestación tras IAC. ( $p = 0,005$ )
- En el grupo de pacientes que consiguen gestación espontánea con respecto a las pacientes que consiguen gestación tras cirugía:
  - .La duración de la esterilidad es mayor en las pacientes con gestación tras cirugía. ( $p = 0,06$ ).

### **4.3.2 COMPARACIÓN SEGÚN ACTITUD MÉDICA:**

- Para aumentar la potencia estadística de los grupos, se han dividido las gestaciones en 2 ramas, según haya existido o no estimulación ovárica, obteniendo:

#### **GRUPO 1- ESTIMULACIÓN OVÁRICA O TRATAMIENTO MÉDICO: ACTITUD MÉDICA ACTIVA: 204 pacientes**

Embarazos con coito dirigido (50 pacientes)

Embarazos con IAC (118 pacientes)

Embarazos en ciclo de descanso (24 pacientes)

Embarazos con tratamiento médico (12 pacientes)

#### **GRUPO 2- SIN ESTIMULACIÓN OVÁRICA NI TRATAMIENTO MÉDICO: ACTITUD MÉDICA EXPECTANTE: 73 pacientes**

Embarazos espontáneos (29 pacientes)

Embarazos durante estudio de esterilidad (44 pacientes)

\* El grupo de gestaciones tras cirugía se excluye porque cumple los criterios de los 2 grupos (en 2 casos la gestación se produce de forma espontánea más de 1 año después de la cirugía).

TABLA 6. Datos epidemiológicos según actitud médica

	<b>ACTITUD ACTIVA</b> n= 204 n (%)	<b>ACTITUD EXPECTANTE</b> n= 73 n (%)	<b>p</b>
<b>Edad pacientes*</b>	32,5 (3,7)	32,4 (4,2)	0,87
<b>Duración esterilidad*</b>	2,1 (1,4)	1,6 (1,0)	<b>0.001</b>
<2años	75 (38)	41 (64)	
≥2 años	121 (62)	23 (34)	
<b>Estudios previos de Esterilidad: Sí</b>	36 (17,6)	5 (6,8)	<b>0,033</b>
<b>Tratamientos previos Sí</b>	29 (14,3)	5 (6,8)	0,14

\*Media (DE)

TABLA 7. Antecedentes personales según actitud médica

	<b>ACTITUD ACTIVA</b> n= 204 n (%)	<b>ACTITUD EXPECTANTE</b> n= 73 n (%)	<b>p</b>
<b>Antecedentes personales:</b>			
<b>Sí</b>	19 (10,3)	4(5,7)	0,3
<b>Menarquia Media (DS)</b>	12,8(1,8)	12,5 (1,4)	0,28
<b>Tipo menstrual: Normal:</b>	186 (91,1)	70 (95,8)	0,19
<b>Tipo esterilidad</b>			
<b>Primaria</b>	134 (65)	48 (66)	0,19
<b>Secundaria</b>	30 (15)	16 (22)	
<b>Infertilidad</b>	40 (20)	9 (13)	
<b>Gestaciones previas: Sí:</b>	72 (35,2)	25 (34,2)	0,28
<b>Hijos previos: Sí:</b>	70 (34,3)	16 (21,9)	0,15

**TABLA 8. Pruebas complementarias según actitud médica**

	<b>ACTITUD ACTIVA</b> n= 204 pacientes n (%)	<b>ACTITUD</b> <b>EXPECTANTE</b> n= 73 pacientes n (%)	<b>p</b>
<b>FSH</b> <b>Mediana (c25-c75)</b>	5,7 (4,6-7,3)	4,9(3,2-6,8)	<b>0,035</b>
<b>FSH</b> <b>≤5</b>	68 (36)	28(53)	<b>0.023</b>
<b>&gt;5</b>	123(64)	25(47)	
<b>LH</b> <b>Mediana (c25-c75)</b>	4,9(3,4-7,6)	4,7(3,3-6,7)	0,43
<b>Estradiol</b> <b>Mediana (c25-c75)</b>	49,2(36-69,3)	49,3(39,8-87,9)	0,34
<b>TPC:</b> <b>Normal</b>	n= 151 107(70,9)	n= 43 38 (88,4)	<b>0,02</b>
<b>Patológico</b>	44 (29,1)	5 (11,6)	
<b>HSG: Normal</b>	143 (71)	46 (92)	<b>0,004</b>
<b>Patológica</b>	58 (29)	4 (8)	
<b>Seminograma</b> <b>Normal</b>	n= 201 195 (97)	n=60 58 (96,6)	0,77
<b>Patológico</b>	6 (3)	2 (3,4)	

Se obtienen los siguientes resultados:

- La duración de la esterilidad ha sido mayor en el grupo en el que existe estimulación ovárica que en el grupo sin estimulación (p =0,001).
- La FSH es mayor en el grupo en el que existe estimulación ovárica (p =0,035).
- En el grupo de pacientes en el que se ha seguido una actitud activa había más parejas con estudios previos (p =0,033).
- Las HSG sin alteraciones eran más frecuentes en el grupo con embarazo conseguido tras actitud expectante (p =0,04).

- Los TPC sin alteraciones eran más frecuentes en el grupo con embarazo conseguido tras actitud expectante. ( $p=0,02$ )

### ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Las variables que presentaron asociación significativa respecto a la variable de respuesta en el análisis univariante, se analizaron en un modelo de regresión múltiple.

**Tabla 9. Modelo de regresión logística predictor de embarazo tras actitud expectante**

CARACTERÍSTICAS	OR	Intervalo de Confianza 95%	p
Duración de esterilidad <2años y $\geq$ 2años	2,23	(0,97-5,08)	<b>0,056</b>
FSH $\leq$ 5 y $>$ 5	2,18	(0,98-4,86)	<b>0,055</b>
TPC	3,55	(1,0-12,6)	<b>0,05</b>

La tabla muestra los resultados del análisis de regresión logística utilizando como variable dependiente la consecución o no de embarazo tras actitud expectante:

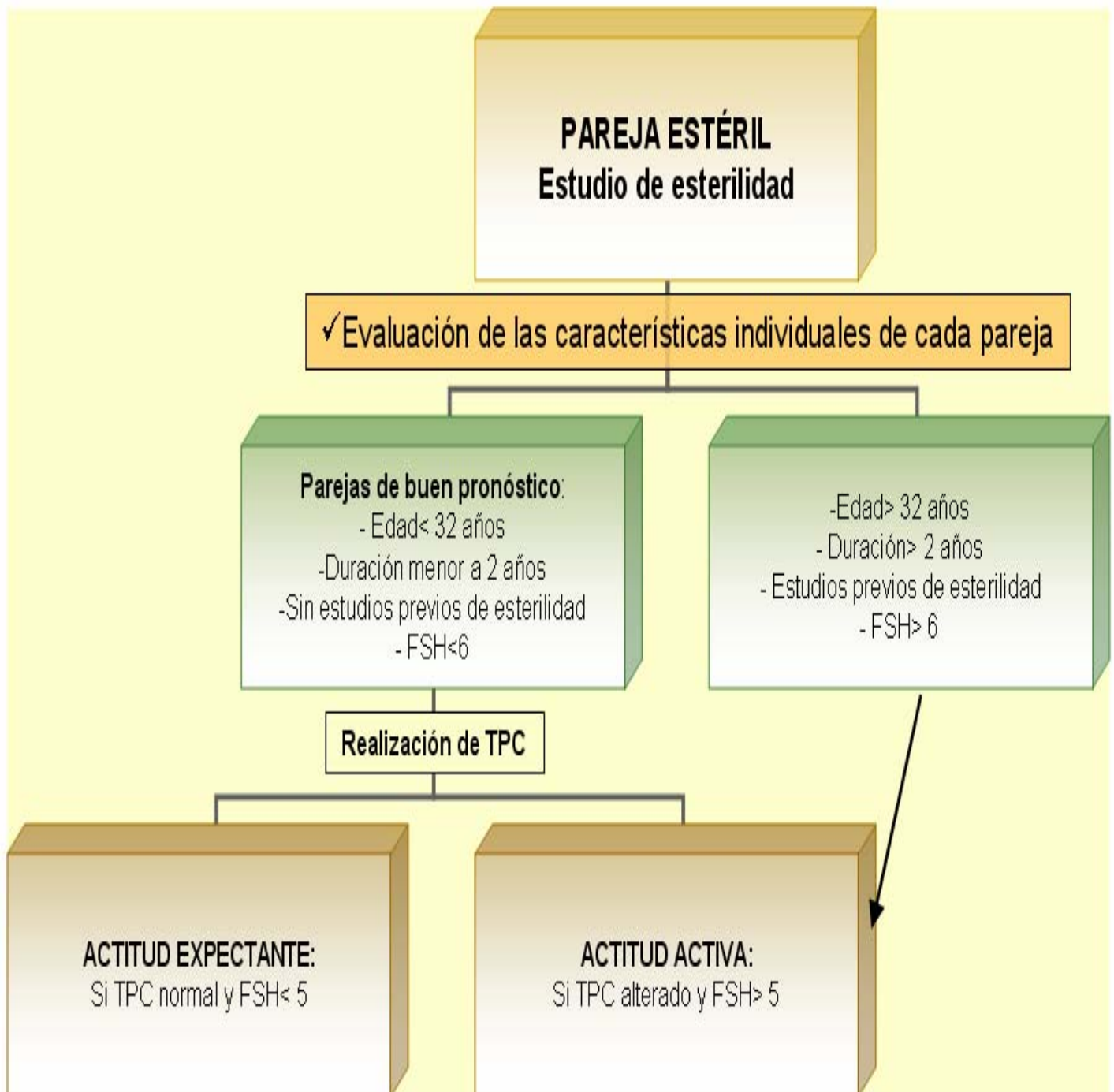
La probabilidad de embarazo tras actitud expectante es:

- 2,23 veces mayor (IC95% 0,97-5,08) en las pacientes con menos de 2 años de duración de la esterilidad frente a las pacientes con más de 2 años,
- 2,18 veces mayor (IC 95% 0,98-4,86) en aquellas que presentan valores de FSH menores o iguales a 6,
- 3,55 veces mayor (IC 95% 1,0-12,6) si el TPC es normal frente a si presenta alteraciones.

## **4.4 PROTOCOLO DE ACTUACIÓN:**

- La pareja es derivada a la **Unidad de Reproducción** tras 12 meses de esterilidad, desde la consulta de ginecología.
- Se completa el **estudio de infertilidad** con las pruebas complementarias necesarias (seminograma, HSG, TPC...) para lograr un diagnóstico etiológico.
- Tras el diagnóstico, **se valorarán las características de la pareja:**
  - Si presentan criterios de buen pronóstico (edad < 32 años, duración de la esterilidad menor a 2 años, sin estudios previos de esterilidad y FSH < 6) se evaluará la probabilidad de gestación espontánea (según el resultado del TPC y el valor de la FSH basal). Si es elevada, se puede ofrecer la actitud expectante.
  - En los demás casos (mujeres mayores de 32 años, con duración de la esterilidad mayor a 2 años, con estudios previos de esterilidad, FSH > 6 o TPC alterado) se iniciará la TRA más adecuada en cada pareja.

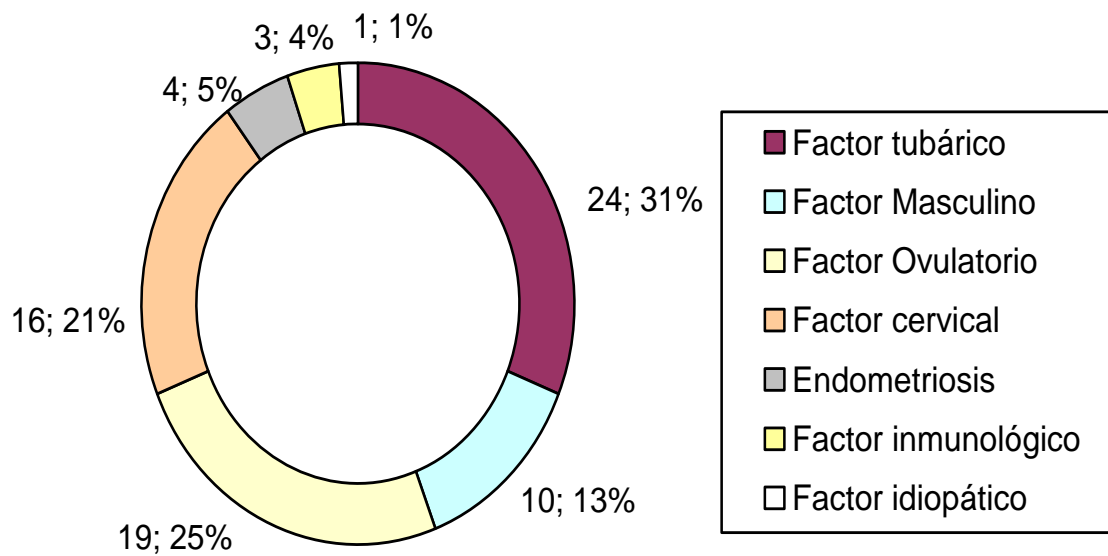
Figura 57. Protocolo de actuación



## 4.5 ESTUDIO CRUZADO DE CASOS:

Comparamos los ciclos de 82 pacientes en los que se ha obtenido gestación (caso-éxito) con los ciclos previos de esas mismas pacientes (control- fracaso).

**Figura 58. Estudio cruzado de casos: Diagnósticos**



Se han estudiado las siguientes variables, con los resultados:



TABLA 10. Estudio cruzado de casos y tratamiento

	<b>CICLO PREGESTACIÓN n= 82 ciclos n (%)</b>	<b>CICLO GESTACIÓN n= 82 ciclos n (%)</b>	<b>Diferencia (IC 95%)</b>	<b>p</b>
<b>Tratamiento</b>				
<b>FSH</b>	59 (72)	50 (61,1)		
<b>HMG</b>	19 (23,2)	20 (24,4)		0,28
<b>AMBOS</b>	4 (4,9)	12 (14,6)		
<b>Dosis/día*</b>	102,7 (50,1)	110,9 (53,6)	8,1 (-4,6; 21)	0,21
<b>Dosis total*</b>	647 (332,4)	683,9 (369,7)	36,9(-42,2; 116)	0,35
<b>Asoc. de agonistas, antagonistas o clomifeno</b>				
	15 (3,9)	20(4,4)	4,9 (-6;15)	0,37
<b>Tipo de HCG</b>				
<b>Recombinante</b>	48 (58,5)	56 (68)	73 (-2,3;16,9)	0,13
<b>Urinaria</b>	34 (41,5)	26 (32)		

\*Media y desviación estándar

**TABLA 11. Estudio cruzado de casos: Pruebas complementarias**

	CICLO PREGESTACIÓN n= 82 n (%)	CICLO GESTACIÓN n= 82 n (%)	Diferencia (IC 95%)	P
Número de ecografías*	1,8 (0,7)	1,8 (0,6)	0,01(-0,19; 0,21)	0,9
Día de última ecografía*	10,2 (2,1)	10 (2)	0,19 (-0,38; 0,77)	0,5
Folículos>17mm*	2 (1,1)	2,2(1,2)	0,23(-0,11; 0,57)	0,19
Grosor endometrial*	n= 12 9,4 (2,3)	n= 12 8,4 (2,8)	1,01(-0,55; 2,58)	0,18
REM:Normal	27(33)	33(41)	7,3(-4,5;19,2)	0,22
Patológico	55 (66)	49 (59)		

\*Media y desviación estándar

**TABLA 12. Estudio cruzado de casos: Características de la IAC**

	CICLO PREGESTACIÓN n= 82 n (%)	CICLO GESTACIÓN n= 82 n (%)	Diferencia (IC 95%)	p
Características del moco: Bueno	n= 55 27 (49)	n= 55 24 (33)		<b>0,049</b>
Excelente	28 (51)	37 (67)		
Día de la IAC*	12,6 (2,1)	12,3 (1,6)	0,35(-0,15; 0,86)	0,17
Dificultad de la IAC: Baja	n= 12 4 (33,3)	n= 12 5 (41,6)		1
Elevada	8 (66,7)	7 (58,4)		

\*Media y desviación estándar

En los ciclos éxito las características del moco cervical eran mejores (p =0,049).

Si diferenciamos los casos por diagnósticos (los 4 diagnósticos más frecuentes) el resultado es:

- **FACTOR TUBÁRICO (n=24)**

**Tabla 13. Estudio cruzado de casos por factor tubárico**

	<b>CICLO PREGESTACIÓN</b>	<b>CICLO GESTACIÓN</b>	<b>Diferencia (IC 95%)</b>	<b>p</b>
<b>Dosis total</b>	598 (351)	653 (419)	54 ( -130; 239)	0,54
<b>Folículos&gt;17mm</b>	1,9 (1,2)	2,2 (1,4)	0,21(-0,59; 1,01)	0,59
<b>REM*n(%)</b>				
<b>Normal</b>	9 (38)	12 (50)	12,5 (-13,4; 38,4)	0,33
<b>Patológico</b>	15 (62)	12 (50)		

Media y Desviación estándar (DS) salvo en \*

- **FACTOR MASCULINO (n =10)**

**Tabla 14. Estudio cruzado de casos por factor masculino**

	<b>CICLO PREGESTACIÓN</b>	<b>CICLO GESTACIÓN</b>	<b>Diferencia (IC 95%)</b>	<b>p</b>
<b>Dosis total</b>	690 (407)	622 (331)	67 ( -99; 234)	0,38
<b>Folículos&gt;17mm</b>	1,7 (0,9)	2,1 (1,5)	0,40(-0,67; 1,47)	0,42
<b>REM*n (%)</b>				
<b>Normal</b>	9 (90)	9 (90)		
<b>Patológico</b>	1 (10)	1 (10)	0	

Media y Desviación estándar (DS) salvo en \*

- FACTOR OVULATORIO (n =19)

**Tabla 15. Estudio cruzado de casos por factor ovulatorio**

	CICLO PREGESTACIÓN	CICLO GESTACIÓN	Diferencia (IC 95%)	p
Dosis total	683 (298)	725 (365)	41 ( -121; 204)	0,60
Folículos>17mm	2,2 (1,4)	2,0 (1,0)	0,16 (-0,74; 1,05)	0,71
REM*n (%)				
Normal	9 (47)	13 (68)	21,1 (-9,9; 51,4)	0,16
Patológico	10 (53)	6 (32)		

Media y Desviación estándar (DS) salvo en \*

- FACTOR CERVICAL (n =16)

**Tabla 16. Estudio cruzado de casos por factor cervical**

	CICLO PREGESTACIÓN	CICLO GESTACIÓN	Diferencia (IC 95%)	p
Dosis total	568 (296)	631 (346)	63 ( -161; 288)	0,55
Folículos>17mm	1,8 (1,4)	2,4 (1,0)	0,56 (0,49; 1,07)	<b>0,034</b>
REM*n (%)				
Normal	5 (31)	5 (31)		
Patológico	11 (69)	11 (69)	0	

Media y Desviación estándar (DS) salvo en \*

## **CAPÍTULO 5**

### **DISCUSIÓN**

---

## 5.1 DISCUSIÓN DEL MATERIAL Y MÉTODOS

### 5.1.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente estudio consta de varias partes:

- En la primera parte, se realiza un **estudio descriptivo** de la población a estudio: Gestantes en la Unidad de Reproducción.

Se analizan una serie de casos (embarazos obtenidos) y se describen sus características epidemiológicas.

Este análisis descriptivo ayuda a conocer la muestra y a generar hipótesis que se contrastarán posteriormente con estudios analíticos.

- Posteriormente, se realiza un **estudio caso control**: Se utiliza al grupo de las gestaciones obtenidas como casos y se eligen otras parejas como controles, en las que no se ha obtenido embarazo.

La identificación que define a los casos es el embarazo obtenido en la Unidad de Reproducción.

La población de los controles se obtiene de la misma población de los casos, la Unidad de Reproducción, seleccionando parejas que han acudido a la consulta y han concluido varios ciclos de inseminación artificial en la Unidad, sin éxito.

Así, se intenta que los controles sean representativos de la población de donde vienen los casos (68).

Lo que se pretende con este estudio caso control es valorar si las características de la población de gestantes en nuestro estudio concuerdan con las de las poblaciones de gestantes de los artículos publicados hasta ahora en Medicina de la Reproducción.

- La tercera parte del estudio comprende un **estudio de cohortes**: Se comparan las variables de varios grupos de gestantes, según el modo de obtención del embarazo y según la actitud médica que se ha ejercido (expectante o activa).

Se intenta obtener perfiles de parejas según el modo de obtención de embarazo.

Para aumentar la potencia estadística y clínica de los resultados, se decidió dividir la muestra total de parejas en 2 grandes grupos: Parejas que obtienen gestación tras tratamiento o actitud médica activa, (incluyendo al grupo de gestación tras coito dirigido, tras IAC, en ciclo de descanso y con tratamiento médico) y parejas que consiguen embarazo tras actitud médica expectante (grupo de gestación espontánea y gestación tras estudio).

Para evitar sesgos de selección se excluyó en esta parte del estudio a las parejas con gestaciones obtenidas tras tratamiento quirúrgico pues tenían criterios para ser incluidas en los 2 grupos: En algunos casos la gestación se obtiene tras 6 ciclos de IAC y cirugía (actitud médica activa) y en otros más de 6 meses después de la cirugía (actitud médica expectante tras cirugía).

- Finalmente, se incluye el **estudio cruzado de casos**, donde se comparan los ciclos de éxito de pacientes tras una IAC, con su ciclo previo sin éxito.

Se realiza primero un análisis con todos los ciclos incluidos en el estudio, y posteriormente se examinan diferenciados por diagnóstico.

El grosor endometrial, en el estudio por diagnóstico, no se incluye por el mínimo número de casos que existen con datos en el ciclo previo y en el del éxito (5 casos en el factor tubárico, 1 caso entre los diagnósticos de factor masculino, 2 casos en el factor ovulatorio y 1 en el factor cervical).

Este diseño tiene sus ventajas frente a los anteriores:

Es más eficiente que un estudio caso control, ya que se requieren menos pacientes, y cada paciente es su propio control, por lo que se pueden utilizar técnicas estadísticas para datos apareados, que son más potentes (77-82).

Pero también presenta inconvenientes:

Duran más que los estudios caso control (necesitamos estudiar varios ciclos en la misma mujer con período de blanqueo entre ellos), no pueden utilizarse para el estudio de enfermedades agudas o que cursan a brotes (la enfermedad o el brote está presente en la primera intervención y no en la segunda) y no se puede aplicar si no es posible asegurar un período de blanqueo (75).

En este estudio, se analiza una “enfermedad crónica”, la esterilidad, en principio “estable” (las parejas consultan tras años de “enfermedad”).

Los resultados de las intervenciones desaparecen de un ciclo a otro (se vuelve al estado basal ovárico al inicio de los ciclos) y es posible realizar un período de blanqueo en todos los casos (ciclo de descanso tras ciclo de estimulación ovárica).

El diseño cruzado de casos, lo que busca es: ¿Qué ha ocurrido justo antes del éxito? Y lo más importante ¿Cuánto de excepcional es? es decir, ¿qué ha ocurrido en el último ciclo, que no había pasado en el previo, para obtener el éxito? (76).

Es importante evaluar 2 tipos de efectos en este diseño:

#### EL EFECTO PERÍODO:

Donde es fundamental determinar si ha existido algún cambio entre el primer y segundo período de estudio. La enfermedad puede progresar, regresar o fluctuar en su gravedad por lo que sería posible encontrar cambios entre los diferentes períodos, con independencia del tratamiento administrado (81).



En nuestro estudio, el factor que provoca la esterilidad (factor ovárico, tubárico, endometriosis...), no cambia de un ciclo a otro, pues se analiza durante un corto período de tiempo (3 meses aproximadamente entre primera intervención, fase de blanqueo y segunda intervención) o por lo menos no de manera significativa (pueden observarse variaciones en la calidad del semen de un ciclo a otro, pero no es lo habitual, y no grandes variaciones, pues es la misma pareja).

#### EL EFECTO SECUENCIA:

Si siempre se asignaran los tratamientos de la misma manera y en la misma secuencia (primero pauta A y después pauta B), podríamos dudar de si la secuencia influye en el resultado, pero en nuestros casos se siguen distintas secuencias de tratamiento según las características de la pareja y además la respuesta del segundo período no está afectada por el primero, pues en todos los casos existe una fase de blanqueo (75).

Así, la principal ventaja de este diseño es su eficiencia, pues cada mujer actúa como su propio control, observando el mismo número de respuestas que en un estudio caso control pero con la mitad de individuos (83).

Además, al evaluar dos tratamientos en un mismo paciente, la variabilidad intraindividual es menor (se controlan características fijas de la pareja, como la duración de la esterilidad, la edad de la paciente...).

Permite utilizar pruebas estadísticas para datos apareados que tienen una mayor potencia, y por tanto, se precisa aún un número menor de sujetos (79).

La utilidad de este diseño en Medicina de la Reproducción ha sido ampliamente estudiada y utilizada (84-87):

Algunos autores encuentran dificultades en la valoración de resultados, como *Olive*, que encuentra complicado el análisis estadístico (87), o *Khan*, que

deduce que sobreestima los resultados y puede dar lugar a conclusiones erróneas (88). *Cohlen* explica en su trabajo que aunque puede que los resultados de los efectos del tratamiento se sobreestimen con el diseño cruzado, esta alteración no es estadísticamente significativa con respecto a los resultados de un estudio en paralelo y concluye que el diseño cruzado de casos, debido a sus principales ventajas, debería ser de elección en Medicina de la Reproducción (89). *Norman y Daya*, posteriormente, siguen analizando este diseño, y demuestran que los efectos del tratamiento se infravaloran en los estudios paralelos y se sobreestiman en el diseño cruzado (82).

Así, revisando los últimos artículos, podemos concluir que el diseño cruzado es aceptable y muy recomendable en Medicina de la Reproducción (90-92).

La tesis se ha diseñado tratando de evitar cualquier error en la respuesta a los objetivos planeados.

Todo el estudio se compone de estudios observacionales, no experimentales.

Aun asumiendo que los estudios experimentales son los que aportan evidencias más sólidas en la investigación clínica, es evidente que por motivos éticos, en Medicina de la Reproducción es muy difícil controlar el factor de estudio (embarazo) y decidir, de forma aleatoria, qué tratamiento, qué pauta y durante cuánto tiempo, recibirá cada uno de los grupos, es casi imposible.

Este estudio se ajusta a los principios éticos básicos:

- El principio de autonomía, pues la pareja decide por sí misma, se les informa de los beneficios y riesgos y voluntariamente firman el consentimiento informado, adjuntándose a la Historia Clínica de la paciente.

- El principio de beneficencia (o no maleficencia), pues se aplica a cada pareja el tratamiento más adecuado según sus características epidemiológicas, las características del ciclo ovárico, se suspende si se esperan efectos adversos...

Así, se intenta asegurar su bienestar, lo que implica maximizar el beneficio y minimizar los posibles riesgos e incomodidades (es este principio el que impide realizar ensayos clínicos aleatorios en Medicina de la Reproducción).

- Y el principio de justicia, pues se trata a todas las parejas con consideración y respeto, utilizando criterios de inclusión y exclusión no discriminatorios, a excepción de la edad de las pacientes, que tiene un límite superior, siguiendo los criterios indicados en el Sistema Nacional de Salud, con recursos limitados, (dado que el Hospital Universitario Puerta de Hierro pertenece a este Sistema) (58).

Esta tesis se ha elaborado mediante técnicas y procedimientos ampliamente utilizados en Medicina de la Reproducción, con diseños de estudio similares a los de múltiples estudios publicados (66, 68, 93, 94).

## **5.1.2 SUJETOS**

### **ESTUDIO DESCRIPTIVO**

Se incluye a todas las parejas que consiguen embarazo en la Unidad de Reproducción del Hospital Universitario Puerta de Hierro desde 1996 hasta el año 2005.

### **ESTUDIO CASO-CONTROL**

Los casos obtenidos son la muestra total de embarazos (todas las gestaciones obtenidas en la Unidad de Reproducción desde 1996 hasta el 2005).

El grupo control debería ser una muestra representativa de la población de parejas con problemas de esterilidad. Para intentar evitar un sesgo de selección, se extrae una muestra aleatoria de esta población, escogiendo a todas las parejas que han seguido tratamiento en la Unidad, durante el año 2004, sin éxito.

Asumimos que ambos grupos son similares, en relación a las características que pueden influir sobre los resultados.

Todas las pacientes pertenecen al Área Sanitaria 6 de la Comunidad de Madrid, y todas presentan dificultades para conseguir la gestación deseada.

## **ESTUDIO DE COHORTES**

Se comparan varias cohortes de gestantes, todas acudieron previamente a la Unidad de Reproducción, diferenciándolas por el modo de obtención de la gestación. Los sujetos estudiados son todas las parejas que consiguen gestación.

## **ESTUDIO CRUZADO DE CASOS**

Se utilizan los casos que cumplan los criterios de inclusión en el estudio cruzado de casos.

Al considerar, en todos los casos, pacientes que acuden al Hospital Universitario Puerta de Hierro, podríamos cometer un sesgo de selección, pues son pacientes de una determinada área geográfica de la Comunidad de Madrid.

Lo ideal habría sido un estudio multicéntrico, pero la realización de un estudio de estas características es muy dificultoso, y, dado que el Hospital pertenece al Sistema Público de Salud, podemos aceptar que la muestra es representativa (toda la población puede acudir a la Unidad).

### 5.1.3 INTERVENCIONES

Los métodos de diagnóstico, las pautas de tratamiento, dosis y fármacos utilizados, así como las intervenciones o actitudes que se han seguido durante el período de estudio en la Unidad de Reproducción, están basados en la información científica y en los medios diagnóstico-terapéuticos más utilizados por la mayoría de centros de Medicina de la Reproducción en este momento (41,95-98).

Las tasas de gestación por ciclo de IAC obtenidas en la Unidad de Reproducción del Hospital Universitario Puerta de Hierro, con estas pautas y fármacos, son del 13,02%, en el rango de resultados publicados por otros autores, que oscila entre 9 y 24%(96,99).

Este rango tan amplio se debe a los diferentes criterios de indicación y selección de pacientes, a los distintos protocolos de estimulación y monitorización del ciclo, a las diversas técnicas de capacitación del semen y al número de inseminaciones por ciclo. La mayoría de los trabajos revisados ofrecen resultados similares a los nuestros: *Berg*: 10.2%, *Shulman*: 10.8%, *Dickey*: 11.1%, *Stone* 13.4%, *Karabinus*: 13.6%, *Cohlen*: 13.7%. (56, 73, 99-102)

Actualmente se reconoce que las tasas de gestación aceptables mediante IAC en una Unidad de Reproducción deben de estar entre el 12 y el 14% (63).

En nuestro centro se utilizan los protocolos de tratamiento más aceptados en la actualidad, con la utilización de gonadotropinas de primera elección (64, 96, 97).

Como técnica de preparación del semen se utiliza la técnica de swim-up, y hasta ahora, no hay estudios publicados que encuentren evidencia acerca de cuál es la mejor (103).

En las parejas en las que se ha realizado la técnica de IAC, se ha practicado una inseminación por ciclo de estimulación ovárica, 36 horas después de la administración de HCG, pues realizar 2 inseminaciones por ciclo (12 y 36 horas después de la administración de la HCG) no ha mostrado beneficio en las tasas de gestación (104-108).

#### **5.1.4 VARIABLES A ESTUDIO**

La mayor parte de las variables seleccionadas parten de la experiencia de otros estudios, publicados en revistas de impacto, con características similares a este trabajo (31,60, 63, 70-74,109-116).

## **5.2 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS**

### **5.2.1 Análisis descriptivo de la muestra:**

Este trabajo revisa las características de las parejas que han obtenido gestación en la Unidad de Reproducción del Hospital Universitario Puerta de Hierro.

Los resultados globales obtenidos, 2500 parejas que acuden a consulta en el período de estudio y 317 gestaciones conseguidas, son difícilmente valorables, pues en la Unidad de Reproducción del Hospital Puerta de Hierro no se dispone de todas las Técnicas de Reproducción Asistida existentes en la actualidad, y sólo se puede atender a las parejas que cumplan los criterios de inclusión del Sistema Nacional de Salud (58).

Así, hay muchas parejas que, tras el estudio, son remitidas a otros centros según sus necesidades y diagnósticos: Al Hospital Universitario La Paz si existe factor tubárico o masculino severo para ser incluídas en lista de espera para FIV o ICSI, o a otros centros si las parejas son candidatas a donación de semen, óvulos...

Por este motivo, y al no conocer el número exacto de parejas en las que se ha iniciado tratamiento, el porcentaje de gestaciones conseguidas en los 10 años del estudio, con respecto al total de pacientes que han consultado, un 30%, es sólo un valor estimado.

Las características clínicas de las gestantes que componen la muestra no difieren con respecto a los datos generales de nuestro país (10):

En nuestra muestra, un 14,9% de las madres eran inmigrantes. En la Comunidad de Madrid, el 13% de los residentes son extranjeros.

El 97% de las parejas están casadas. En España, el porcentaje de nacidos fuera del matrimonio era prácticamente nulo (2% en 1975), aunque actualmente la tendencia está cambiando hasta llegar al 26% en el 2005.

El 10% de las parejas que obtuvieron gestación volvieron solicitando tratamiento para un nuevo embarazo.

La media de edad de las mujeres gestantes (34 años) es muy parecida a la de otros estudios similares, lo que favorece el contraste de resultados (33, 63, 71, 116).

La edad de la pareja no la valoramos porque sólo hemos recogido datos en 47 casos. El papel de la edad paterna en la fecundidad humana no ha sido tan estudiado como el de la edad materna, aunque se acepta que declina a partir de los 40 años. Se ha comprobado que la fecundidad masculina disminuye a un ritmo mucho menor que en la mujer. Así, la tasa de fertilidad de un hombre a los 64 años desciende a un 36% si la comparamos con la tasa que presentaba a los 20- 40 años (117).

La media de años de evolución de la esterilidad que aportan diversos autores oscila entre los 2 y los 6,5 años para la población de mujeres que consiguen gestación, en nuestro estudio la media es de 2 años, similar a la cifra de los demás estudios (33, 63, 71, 116).

La mayoría de las parejas que consiguieron gestación no tenían hijos previos (83,7%) en el momento del estudio, ésto puede explicarse por la mayor incidencia en la población general de esterilidad primaria que secundaria (consultan más parejas con esterilidad primaria), aunque la prevalencia de esterilidad secundaria es difícil de calcular (5).

La mayoría de los estudios no diferencian entre esterilidad primaria e infertilidad, quizás porque parece que las mujeres con infertilidad han mostrado las mismas tasas de gestación que las nulíparas (118).



Prácticamente todas las parejas que consiguieron gestación consultaron por primera vez en nuestro centro (85,8%) y siguieron los primeros tratamientos (87,5%).

Aunque se sabe que el peso de la mujer influye en su capacidad reproductiva (119-121), tenemos pocos datos para estudiar esta variable (12% de la muestra) y pensamos que los datos reunidos se recogieron en los casos que más destacaban al realizar la anamnesis. Así, concluimos que el IMC en nuestro estudio no es valorable.

Las cifras de menarquia entran dentro del rango de la población general. En el estudio de *McKibben* se concluye que cuanto más tardía más gestaciones, pero la población (población china general) no es extrapolable a nuestra muestra (122). En el estudio de *Testa*, no se encuentra relación entre la edad de la menarquia y el fallo ovárico precoz (123), así que hasta ahora la edad de la menarquia no se ha relacionado con problemas reproductivos.

Sabemos que las alteraciones en el ciclo menstrual pueden influir en la fertilidad (124). En la población a estudio era normal en la práctica totalidad de la muestra (92,7%). *Small* en su estudio encuentra que la gestación es más frecuente tras los ciclos con duración del sangrado igual a 5 días y en los ciclos de 30-31 días de duración (125), pero estudia a mujeres sin alteraciones reproductivas. Además, en nuestro estudio hemos considerado normales los ciclos de 24 a 45 días y con duración de sangrado de 3 a 7 días, así que no podemos contrastar nuestros datos con los de *Small*.

Los antecedentes familiares, personales y quirúrgicos estaban presentes en un mínimo porcentaje, como corresponde a mujeres en edad reproductiva.

Un 10% de las mujeres que consiguieron embarazo presentaban patología ginecológica previa. Y un porcentaje similar tenía como antecedente cirugía ginecológica.

De las pacientes con patología ginecológica previa, un 10% (4,1% de la muestra total) refería endometriosis y otro 10% (3,8% de todas las pacientes) antecedente de diagnóstico de ovario poliquístico.

La endometriosis tiene una prevalencia variable según la población a estudio, aunque es difícil de calcular debido a sus características (pacientes con diagnóstico ecográfico, laparoscópico...). Entre las mujeres con una laparotomía o laparoscopia previa por motivo ginecológico oscila entre el 15 y el 50%, en la población general es de un 2% y entre las mujeres estériles varía entre un 25 y un 70% (126). En nuestra muestra la prevalencia de endometriosis es mayor que en la población general y menor que en la población con alteraciones reproductivas.

Con respecto al ovario poliquístico, es probablemente la endocrinopatía más frecuente en las mujeres en edad reproductiva, afectando al 4-11% de las mismas (127), considerándose la causa más común de infertilidad de origen anovulatorio. De acuerdo con estas cifras, en nuestra muestra la incidencia de ovario poliquístico era similar a la de la población general.

En nuestro estudio, 2 de cada 3 pacientes no habían tenido un embarazo previo, una de cada 4 tenía como antecedente al menos un aborto y sólo un 15% tenía al menos un parto o cesárea previa. En los estudios revisados, en las parejas con alteraciones reproductivas, no se distinguen los antecedentes obstétricos, señalándose sólo si la esterilidad es primaria o secundaria.

Los valores de FSH, LH y estradiol recogidos en primera fase del ciclo, entran dentro del rango de la normalidad, existiendo algunos valores límite (estradiol

igual a 555, por ejemplo), que nos hacen pensar en errores de laboratorio, de impresión, o de fase del ciclo.

En 1 de cada 3 pacientes (33,3% de la muestra) a las que se les realizó una histerosalpingografía, se encontraron alteraciones en el paso de contraste. En la población estéril, el factor tuboperitoneal se encuentra presente en un 20-30% de los casos (128), cifra similar a la encontrada en nuestras pacientes que han logrado gestación en la Unidad de Reproducción. La mayoría de las alteraciones observadas fueron leves (72%).

El 16% de los seminogramas realizados no se consideró normal y el REM resultó alterado en el 9% de los casos. Teniendo en cuenta que se considera que el factor masculino está implicado en casi el 50% de los casos de esterilidad (128), en nuestra muestra detectamos una menor influencia del factor masculino.

El TPC se realizó en el 70% de los casos, estando 1 de cada 4 alterado. El uso del TPC como método diagnóstico en Medicina de la Reproducción ha estado sujeto a debate en los últimos 10 años (29, 64, 129-131) ya que la mayoría de técnicas utilizadas, saltan la barrera cervical.

Las últimas publicaciones al respecto vuelven a resaltar su utilidad para el diagnóstico del factor cervical (132) e incluso como factor para predecir la gestación independiente de tratamiento (17, 129, 132).

Los diagnósticos encontrados en las pacientes que han conseguido gestación en la Unidad de Reproducción (31,9% factor ovárico, 23,1% factor tuboperitoneal, 12,6% factor cervical, 10,9% factor masculino) se encuentran en un porcentaje similar en la población estéril (126,133), apreciando únicamente una menor presencia en nuestra muestra del factor masculino.

La prevalencia de cada causa varía con la edad de las mujeres, la duración de la esterilidad y el nivel de asistencia (17). En nuestro centro, el factor masculino grave se deriva al centro de referencia por imposibilidad de tratamiento.

Con respecto al número de ciclos de inseminación intrauterina necesarios para conseguir gestación, encontramos que el 83,3% de las pacientes (161 parejas), logran el éxito con 3 ciclos o menos, y la práctica totalidad de embarazos se obtienen con 4 ciclos o menos (180 pacientes, 93,2%), encontrando sólo a 13 pacientes con gestación con más de 5 ciclos de inseminación intrauterina (6,8% de la muestra).

Estos resultados coinciden con los de *Agarwal*, que concluye que los mejores resultados se dan en los 4 primeros ciclos (134). También se ajustan a los resultados hallados por *Khalil*: el mayor porcentaje de éxito ocurre con el primer ciclo de estimulación ovárica (14,6% con respecto al 10% en los 4 sucesivos) (63). Revisando los estudios publicados, vemos que no existe una evidencia clara sobre cuál es el número ideal de ciclos de IAC a los que una mujer se debería someter hasta considerar un posible fracaso de la técnica, aunque la mayoría de los autores coinciden en que los mejores resultados se obtienen en los 3-4 primeros ciclos de tratamiento (56,63,70,116,134-136).

La tasa de gestación múltiple global ha sido del 7,5%. Y sólo hemos recogido 3 gestaciones triples, todas tras coito dirigido (5% del total de gestaciones tras coito dirigido).

La tasa de gestación múltiple tras IAC y estimulación ovárica es del 11,5%. Este resultado se encuentra en el rango recogido en la literatura revisada en la que el porcentaje de embarazo múltiple tras IAC y estimulación ovárica mediante gonadotropinas va del 5,7 al 23,5% (56, 70, 135-140).

Los ciclos de estimulación ovárica analizados tienen características similares a los ciclos de las revisiones publicadas hasta ahora en relación a la dosis media de gonadotropinas utilizada, la dosis total por ciclo, el día del ciclo en el que se realizó la IAC, la media de folículos mayores de 17 mm o el grosor endometrial obtenido (52,71,73,141-143).

No encontramos características diferenciales llamativas en la población de gestantes de la Unidad de Reproducción con respecto a la población general, ni con respecto a la población con problemas de esterilidad.

No hemos identificado diferencias en los ciclos de estimulación de estas pacientes que han obtenido gestación en relación a los ciclos realizados en la población estéril (96).

#### **Muestra de embarazos conseguidos tras coito dirigido:**

Las características epidemiológicas y clínicas son similares a las descritas en la muestra global de parejas que han conseguido gestación. Como mayor diferencia encontramos que el factor ovárico está presente como diagnóstico en la mitad de las pacientes (en 20 pacientes se recogió como primer diagnóstico y en 5 casos como segundo diagnóstico probable), y también se debe resaltar que la mayoría de las gestaciones se obtienen en los 3 primeros ciclos (84% de los embarazos).

La última gestación conseguida gracias a esta técnica se obtuvo en el año 2003. Esto se debe a que disminuyó su uso en nuestro centro a partir del año 2000 debido a los estudios publicados acerca de su eficacia.

En una publicación de 1995, en parejas con alteraciones espermáticas, se encontraron mejores tasas de gestación tras IAC que tras coito dirigido (144). Posteriormente, *Hughes* (meta-análisis de 22 estudios prospectivos de parejas con

diagnóstico de factor masculino e idiopático), dedujo que la IAC mejoraba las tasas de gestación frente al coito dirigido con estimulación ovárica (OR= 2,37 IC 95% 1,43-3,90) (26) y *Cohlen* (en parejas con diagnóstico de factor masculino) concluyó que la IAC sin estimulación ovárica aumentaba la probabilidad de gestación frente a coito dirigido en ciclo natural (OR= 2,43, IC 95% 1,54-3,83) y frente a coito dirigido en ciclo estimulado (OR= 2,14, IC 95% 1,30-3,51). También la IAC con estimulación ovárica demostró ser superior al coito dirigido en ciclo natural (OR 6,23, IC 95% 3,25-16,52) (145).

Hoy hay autores que aún recomiendan las relaciones programadas frente a la IAC en diagnóstico de esterilidad de origen desconocido, pues no encuentran beneficios de una sobre otra, y al menos el coito dirigido disminuye los costes y la incomodidad de la pareja (146).

Pero lo más aceptado es que la IAC con estimulación ovárica mejora las tasas de gestación frente a las relaciones programadas con estimulación (34, 59, 147, 148).

En estas pacientes hemos encontrado una tasa de gestación múltiple del 18% (con 6 embarazos gemelares y 3 triples, los únicos de la muestra total), quizá porque los criterios de cancelación en estas pacientes fueron menos estrictos (al ser las gestaciones durante los primeros años de estudio).

Los criterios han variado a lo largo de los años y según los autores: *Cohlen*, en 1998, proponía cancelar el ciclo con más de 3 folículos mayores de 18 mm y un estradiol mayor de 6000 pmol/l (110), *Goverde* en el año 2000, interrumpe los ciclos al objetivar más de 3 folículos mayores de 18 mm o más de 6 folículos mayores de 14 mm (62), *Ragni* en 2004 ya cancela con más de 2 folículos mayores de 15mm

(149), y *Dickey* en 2005 ya sugiere suspender el ciclo si hay más de 7 folículos con 10 mm (56).

Así, vemos como con el paso de los años, los criterios para cancelar los ciclos de estimulación ovárica van siendo más rigurosos, con el fin de reducir las tasas de gestación múltiple a mínimos porcentajes (150), objetivo de cualquier TRA.

#### **Muestra de embarazos conseguidos en el ciclo de descanso:**

No he encontrado publicaciones acerca de las gestaciones conseguidas tras un ciclo de estimulación ovárica, pero podemos observar que las parejas que consiguen gestación en el ciclo posterior a la inducción de la ovulación tienen las mismas características epidemiológicas y clínicas que la muestra global.

La tasa de gestación múltiple en estas pacientes ha sido nula.

#### **Muestra de embarazos conseguidos tras IAC:**

Las características a destacar de estas parejas son:

- La duración de la esterilidad: En este grupo se localizan las parejas con mayor duración de la esterilidad, aunque en la mayoría se obtuvo como dato una duración menor a 3 años (89,8%).
- Factor tubárico: Este diagnóstico estuvo presente en el 38% de las parejas.
- También en estos casos se consiguieron la mayoría de las gestaciones en los 3 primeros ciclos de tratamiento (82,2%).
- La tasa de embarazo múltiple fue del 13,8%, similar a la registrada en los centros de Reproducción Europeos con las IAC realizadas durante el año 2003 (140).

#### **Muestra de parejas que consiguen embarazos espontáneos:**

La gestación espontánea independiente de tratamiento es un suceso frecuente en las Unidades de Reproducción.

Se presenta hasta en un 61% de mujeres con antecedente de esterilidad, y se ha relacionado con la duración de la esterilidad, la relación médico-paciente y la esterilidad de origen desconocido (15,16).

La tasa de gestación espontánea en población sana puede llegar hasta al 90% en 1 año, y disminuye al 40% en parejas con más de 30 años y más de 3 años de duración de esterilidad (151).

En pacientes subfértiles, las tasas de gestación en pacientes no tratadas con diagnóstico de factor idiopático llegan al 55% en 3 años (38).

Estos porcentajes nos obligan a conocer los factores pronósticos que puedan influir en la consecución de gestación espontánea (como la edad y la duración de la esterilidad), individualizar los casos y aconsejar a las parejas el mejor método a seguir, para evitar tratamientos y riesgos innecesarios (14,38,117,152).

Las parejas de nuestro estudio que lograron gestación independiente de tratamiento no difieren de la muestra total de parejas que consiguen gestación con otros métodos, en todo caso encontramos más destacable:

- el mayor porcentaje de mujeres no casadas (10,3%).
- Junto con el grupo de parejas que consiguen embarazo durante el estudio de esterilidad, son las que presentan duraciones de la esterilidad más cortas (rango de 6 meses a 5 años, con sólo 2 parejas con una duración mayor a 3 años).
- 3 de cada 4 no habían tenido ninguna gestación previa.
- Con respecto al resultado de las pruebas complementarias, destaca la media del estradiol en el día 3 del ciclo, igual a 84,09 pg/ml, una cifra elevada que indicaría mal pronóstico (145-148) (aunque el punto de corte oscila según autores en 60 u 80 pg/ml, así que la elevación es mínima), y contrasta con nuestros resultados, pues estas parejas han tenido buen pronóstico.



- En este grupo, todos los TPC realizados dieron un resultado normal, corroborando los resultados de otros autores, que lo consideran factor predictor de embarazo espontáneo (17, 132, 153).

### **Muestra de parejas que consiguen embarazos durante el estudio en la Unidad de Reproducción:**

En los estudios acerca de los embarazos independientes de tratamiento no queda claro si éstos han ocurrido antes o durante el estudio de esterilidad (16), en nuestro caso, hemos diferenciado los 2 grupos.

*Eimers* sí que estudia las gestaciones espontáneas ocurridas en el año posterior a realizar el TPC y sí que lo propone más como factor pronóstico que como factor determinante del embarazo, es decir, no es que el realizarlo favorezca la gestación, sino que el TPC normal es predictor de buen pronóstico para la gestación espontánea en el año sucesivo(129).

Las características obtenidas en estas parejas son:

- Sólo el 4,5% de las parejas presentaba una duración de la esterilidad mayor a 3 años.
- La media de estradiol en el 3º día del ciclo también es elevada (71,9 pg/ml) que también indicaría mal pronóstico, y no se ha cumplido en estos casos. (154-157) Aunque hay autores, como *Van Voorhis*, que establecen el punto de corte superior para el estradiol "anormal" en 80 pg/ml (118).
- El 83,8% de los TPC realizados fueron normales, factor predictor de gestación espontánea según *Eimers* (129).
- El diagnóstico más frecuente en estas parejas fue el factor ovárico (40,4% de las parejas a las que se les llegó a asignar un diagnóstico, porque en 17 parejas ni se llegó a determinar).

**Muestra de parejas que consiguen embarazos tras cirugía:**

La última gestación recogida tras cirugía ocurrió en Mayo del 2003, sólo se han obtenido 11 gestaciones tras cirugía y las características de las parejas son similares a las de la muestra global.

Lo único destacable es el diagnóstico, que en el 55% de los casos fue el factor tubárico (con 3 de cada 4 HSG realizadas alteradas).

En los últimos años ya no se han realizado laparoscopias diagnósticas porque ya no se aconseja su uso de rutina en Medicina de la Reproducción pues no ha demostrado mejorar las tasas de gestación (ni diagnóstica previa al tratamiento ni tras 6 ciclos de IAC sin éxito) (158).

Tradicionalmente, para confirmar el diagnóstico de esterilidad idiopática, se realizaba, tras la HSG normal, una laparoscopia diagnóstica que excluyera adherencias pélvicas o endometriosis.

Actualmente, en mujeres sin historia previa de alteraciones tubáricas y con HSG normal, se asume que la probabilidad de alteraciones relevantes o endometriosis es baja y por eso el uso de la laparoscopia diagnóstica de rutina no está justificado en las parejas con sospecha de factor idiopático (159).

Algunos autores reconocen la utilidad de la laparoscopia quirúrgica en casos de endometriosis leve y moderada, ya que igualan las tasas de gestación tras IAC con las parejas diagnosticadas de factor idiopático (160), pero estos resultados no se reproducen en todos los artículos revisados (161). Y es que la cirugía en Medicina de la Reproducción aún tiene un papel destacable. Existen múltiples técnicas con diferentes resultados, según las indicaciones y aún hacen falta estudios que evidencien su eficacia (23, 24, 162, 163).

### **Muestra de parejas que consiguen embarazos tras tratamiento médico:**

Sólo son 12 parejas, y sus características epidemiológicas son parecidas a las de la muestra total.

Lo único relevante es que es el grupo con menor porcentaje de pacientes nuligestas (25%, con 9 pacientes con al menos un embarazo anterior) y que en 10 pacientes el factor ovulatorio estaba presente (83,3%).

Quizás estas características, en principio factores de buen pronóstico, revelan el porqué se eligió comenzar con tratamiento médico (apoyo en la fase lútea del ciclo en el 66,7% de los casos).

### **5.2.2 Análisis caso control:**

Se han descrito múltiples factores con influencia en la tasa de embarazo, como la edad de la paciente, la duración de la esterilidad, el tipo de esterilidad, la causa, el número de folículos maduros en el momento de la IAC, el número de ciclos, la concentración y movilidad espermática...En este estudio, se ha obtenido significación estadística con las siguientes:

- **EDAD:**

En nuestro estudio, las pacientes del grupo control (no gestantes) presentan una edad mayor en la primera consulta (Edad media: 33,6 años) que las pacientes que han conseguido gestación (Edad media: 32,5 años) con  $p = 0,003$ .

La diferencia de edad es pequeña (13 meses) pero hay que destacar que en nuestro Servicio la edad superior a 40 años es un factor de exclusión para el estudio y tratamiento de la esterilidad y esto hace que nos movamos en un rango de edad más estrecho que muchos autores.

Para establecer el corte superior en 40 años nos basamos en las recomendaciones y criterios para la utilización de recursos del Sistema Nacional de Salud (58), lo cual a su vez se basa en estudios previos en los que se objetiva una drástica disminución del porcentaje de embarazos en mujeres que superan esta edad.

Numerosas publicaciones ponen de manifiesto una relación inversamente proporcional entre la edad y la fecundidad femenina, en la población general (164), y en las parejas con problemas de esterilidad:

*Goverde* en un estudio retrospectivo concluye que sólo la edad de la paciente resulta factor pronóstico independiente, (62), *Agarwal* encuentra tasas de gestación mayores en pacientes menores de 35 años, (134) *Houmard* encuentra diferencias significativas entre pacientes menores y mayores de 40 años (tasas de gestación de 9.3% y 2.4% respectivamente), (115), *Sahakian* concluye que tienen peor pronóstico las mayores de 40 años, (113), *Stone* encuentra diferencias según la edad (tasa de gestación en menores de 26 años: 18.9%, de 26-30 años: 13.9%, 31-35 años: 12.4%, 36-40 años: 11.1%, 41-45 años: 4.7%, más de 45 años: 0.5% , con  $p < 0.001$ ), (73), *Campana* , como *Hull* , concluye que el éxito del tratamiento se ve influenciado por la edad de la paciente si es mayor de 39 años (70,165) y *Remohí* encuentra que la tasa de embarazo disminuye bruscamente a partir de 37 años, siendo la tasa de embarazo por ciclo del 26.3% al 30% en menores de 37 años y del 6.2% en mayores de 38 años (49). *Broekmans* pone el límite superior en 44 años, porque encuentra que las tasas de gestación son mínimas por encima de esa edad (166).

Aunque también hay autores que no encuentran significación estadística que relacione la edad de la paciente y el éxito del tratamiento (63, 71, 112).

En el artículo de *De la Cuesta*, con datos de la población de parejas estériles del Hospital Universitario Puerta de Hierro, la edad no presentaba una asociación estadísticamente significativa con la probabilidad de éxito para conseguir embarazo (tasa de embarazo para menores de 29 años: 27.8%, entre 30 y 34 años 31% y para mayores de 35 años 42%, con una  $p = 0,13$ ) (96).

En este trabajo, las pacientes gestantes presentan una edad menor en la primera consulta (Edad media: 32,5 años) que las pacientes que no consiguen gestación (Edad media: 33,6 años) con  $p = 0,003$ .

- **DURACIÓN DE LA ESTERILIDAD:**

En nuestro análisis, se puede concluir que las parejas que no consiguen gestación (controles) presentan una duración de esterilidad mayor al inicio del estudio ( $p = 0,001$ ) que las parejas que logran embarazo y encontramos el punto de corte en 2 años (mediana).

Ciertos estudios concluyen que la duración de la esterilidad es un factor pronóstico independiente, con distintos puntos de corte:

*Tomlinson* (concluye que la probabilidad de embarazo por ciclo disminuye significativamente si la esterilidad era mayor de 72 meses (71), para *Nuojwa Huttunen* la probabilidad de embarazo disminuye a partir de los 6 años de esterilidad (31) y para *Houmard e Ibérico* las tasas de embarazo mejoran si el tiempo de evolución de la esterilidad es menor de 3 años (33,115), cifra de corte que también propone *Benagiano* (151). *Barros Delgadillo*, encuentra mejores tasas de gestación tras IAC si la duración de la esterilidad es menor de 4 años (116).

- **ESTUDIOS PREVIOS:**

Del estudio de casos y controles podemos concluir que las pacientes con estudios de esterilidad previos tienen menos probabilidad de conseguir gestación ( $p = 0,001$ ).

Esta variable se relaciona íntimamente con la duración de la esterilidad.

En los artículos revisados, no se incluye esta variable (estudios de esterilidad previos en otro centro en la primera consulta), si bien algunos evalúan si la pareja es remitida desde atención primaria o desde el especialista en ginecología, obteniéndose mejores resultados con las parejas enviadas desde atención primaria (19). Estos hallazgos pueden explicarse si pensamos que las parejas remitidas desde el especialista ya han tenido una primera valoración basal con consejos y posibles tratamientos que ya han fallado y en principio tendrían peor pronóstico que las parejas que no han pasado por la consulta del especialista.

En nuestro estudio, todas las parejas que acuden a la Unidad de Reproducción son remitidas desde el especialista, y pensamos que el resultado obtenido se explica porque si tienen estudios previos, es posible que la duración de la esterilidad también sea mayor. Esta variable también puede estar relacionada con el nivel económico de la pareja.

- **FSH:**

De nuestro examen se deduce que las pacientes con FSH menores en la valoración inicial de la pareja (FSH al tercer día del ciclo), tienen mayor probabilidad de gestación (con punto de corte en el 6, que es la mediana obtenida), que las pacientes con una FSH mayor ( $p = 0,001$ ).

Nuestros datos coinciden con los del trabajo de *Van der Steeg*, pero con distinto punto de corte, que concluye que en mujeres sin alteraciones ovulatorias,

una FSH mayor de 8 se asocia a baja fecundidad, independientemente de la edad y duración del ciclo menstrual (167).

De sobra es conocido el papel de la FSH en la reserva ovárica y en la fecundidad humana (49), nuestros resultados concuerdan con los estudios publicados hasta ahora (168-170), siendo el valor de la FSH elevado un factor pronóstico negativo para cualquier tratamiento en Medicina de la Reproducción (118).

Así, en el estudio caso control, en concordancia con otros estudios publicados, encontramos que:

- Las pacientes que obtienen gestación son más jóvenes.
- La probabilidad de embarazo, ajustada por la edad, es 2,7 veces mayor en las pacientes con menos de 2 años de duración de la esterilidad, es 1,7 veces mayor si no existen estudios previos de esterilidad en la primera consulta y 2,3 veces mayor en aquellas pacientes que presentan valores de FSH menores o iguales a 6.

### **5.2.3 Análisis entre grupos de gestación:**

Los distintos grupos de parejas divididos según el método de obtención de embarazo son muy homogéneos, como se ha comprobado en el análisis descriptivo de la muestra: Las medias de edad entre los grupos van desde 31,36 años en el grupo de gestación tras cirugía, hasta 32,96 años en el grupo de embarazo tras IAC (1,5 años de diferencia entre la media menor y mayor).

Así, evaluando las diferencias entre todas las variables, entre todos los grupos, se ha obtenido sólo significación estadística con la duración de la esterilidad ( $p = 0,017$ ), con las gestaciones previas ( $p = 0,005$ ) y con los partos previos ( $p = 0,01$ ).

- **DURACIÓN DE LA ESTERILIDAD:**

Aunque hemos obtenido un resultado significativo, vemos que las variaciones entre grupos son pequeñas como para sacar conclusiones (Media en grupo de gestación tras coito dirigido de 2,3 años frente a 2,1 años en el grupo de gestación tras IAC, por ejemplo).

Lo que sí destaca es que las menores duraciones han estado en los grupos de gestación espontánea, durante estudio y tras ciclo de descanso, y las mayores en los grupos de gestación tras cirugía, IAC y coito dirigido.

- **GESTACIONES PREVIAS:**

Deducimos lo mismo, las diferencias son mínimas y el único resultado destacable es el de las gestaciones previas en el grupo de embarazo tras tratamiento médico, que con una media de 1,5, prácticamente dobla a todos los demás grupos.

- **PARTOS PREVIOS:**

También subrayamos el resultado de los partos previos en el grupo de gestación tras tratamiento médico: tienen antecedente de parto previo de 2 a 5 veces más que en los demás grupos.

En múltiples artículos también destaca el valor de las gestaciones previas como factor pronóstico de éxito (142), y aunque no se han obtenido resultados significativos en el estudio caso control, sí que parece influir en el modo de obtención del embarazo (de todas las parejas que han conseguido gestación, las que lo han logrado tras tratamiento médico, eran las que tenían más gestaciones y partos previos).

En resumen, podemos decir que las diferencias encontradas entre los diferentes grupos no tienen aplicación clínica relevante.



Para aumentar la potencia estadística y clínica de los resultados, se decidió dividir la muestra total de parejas en 2 grandes grupos: Parejas que obtienen gestación tras tratamiento (estimulación ovárica) o actitud médica activa, (incluyendo al grupo de gestación tras coito dirigido, tras IAC, en ciclo de descanso y con tratamiento médico) y parejas que consiguen embarazo tras actitud médica expectante (grupo de gestación espontánea y gestación tras estudio), con los siguientes resultados con significación estadística:

- La **duración de esterilidad** ha sido mayor en el grupo en el que existe estimulación ovárica que en el grupo sin estimulación ( $p = 0,001$ ).
- La **FSH** es mayor en el grupo en el que existe estimulación ovárica ( $p = 0,035$ ).
- En el grupo de pacientes en el que se ha seguido una actitud activa había más parejas con **estudios previos** ( $p = 0,033$ ).
- Las **HSG** sin alteraciones eran más frecuentes en el grupo con embarazo conseguido tras actitud expectante. ( $p = 0,04$ ).
- Los **TPC** sin alteraciones eran más frecuentes en el grupo con embarazo conseguido tras actitud expectante. ( $p = 0,02$ ).

Y tras el análisis de regresión logística obtenemos que la probabilidad de embarazo tras actitud expectante es:

- 2,23 veces mayor (IC95% 0,97-5,08) en las pacientes con **menos de 2 años de duración de la esterilidad** frente a las pacientes con más de 2 años,
- 2,18 veces mayor (IC 95% 0,98-4,86) en aquellas que presentan valores de **FSH menores o iguales a 6**,
- 3,55 veces mayor (IC 95% 1,0-12,6) si el **TPC es normal** frente a si presenta alteraciones.

De nuevo obtenemos que la duración de la esterilidad menor a 2 años es factor de buen pronóstico, pero en este caso para lograr la gestación espontánea, nuestros resultados se ajustan a los de otros autores que estudian la posibilidad de gestación espontánea (17,118).

Con los valores de FSH, los datos publicados resultan contradictorios, mientras hay autores que encuentran, como nosotros, que con valores mínimos sí tiene capacidad predictora de embarazo espontáneo (167), otros señalan que el valor de la FSH basal elevado no es factor de mal pronóstico para obtener la gestación independiente de tratamiento, aunque sí aparecen peores resultados tras estimular la ovulación (171).

La conclusión común a la que llegan varios autores es que la FSH basal tiene capacidad predictora de gestación espontánea (y no presenta la misma capacidad de predicción de éxito en FIV) (172-175).

Con respecto al TPC, al igual que en nuestro caso, parece aceptarse que es factor predictor de embarazo espontáneo: *Glazener* encuentra que, en parejas con menos de 3 años de esterilidad, la probabilidad de gestación independiente de tratamiento con TPC normal es el 68%, comparado con el 17% en parejas con TPC alterado y después de 3 años de esterilidad, del 14% frente al 11% (176). *Snick* lo propone en su modelo como un factor predictor independiente (17), Y *Van der Steeg*, además de coincidir con lo anterior, expone que el TPC tiene relación directa con la edad materna y paterna, la duración de la esterilidad, el volumen y la motilidad espermática (132).

Estos resultados nos hacen llegar a la conclusión de que, dentro de las parejas con buen pronóstico (todas han conseguido gestación), hay un grupo con mejor pronóstico aún para conseguir gestación independiente de tratamiento:

Las parejas con duración de la esterilidad menor de 2 años, con FSH basal menor de 6 y con TPC normal.

Estos hallazgos coinciden con lo publicado hasta ahora (17, 167, 171, 176).

#### **5.2.4 Protocolo de actuación:**

Y entonces, ¿cuándo deberíamos recomendar a una pareja la actitud expectante o el tratamiento? ¿Cuál debe ser el **protocolo de actuación**?

Lo primero a valorar sería cuál es la probabilidad de concepción espontánea en la población subfértil y en la pareja que consulta.

En el estudio de *Gnoth* (estudio prospectivo en población normal que empieza a intentar embarazo siguiendo métodos naturales), se describe un subgrupo dentro de la población general realmente fértil que consigue gestación en los 6 primeros meses casi en la totalidad de los casos (en este grupo no influye tanto la edad materna como en las parejas subfértils), y se llega a la conclusión de que tras 6 meses, un 68% de la población general consigue gestación y del 32% restante (en estas parejas restantes sí que influye la edad materna), 1 de cada 2 parejas será subfértil.

En estas parejas subfértils, en las que existen factores de buen pronóstico (ciclos ovulatorios, sin endometriosis y con características espermáticas normales) la probabilidad de gestación espontánea en 3 años será del 60%, un porcentaje que las parejas deberían conocer (11,177).

¿Y cómo podemos calcular la probabilidad de gestación espontánea para cada pareja?

Desde hace años, se han descrito múltiples factores pronósticos y modelos predictores para la gestación espontánea. *Wichmann*, en 1994, elaboró una

complicada fórmula teniendo en cuenta la duración de la esterilidad, las características del semen, la edad materna y el antecedente de uretritis en el hombre para predecir la probabilidad de obtener una gestación espontánea (178).

Posteriormente, aparecieron muchos modelos más (17,19,179-181), que intentaban predecir el éxito dependiendo de la técnica escogida (actitud expectante, IAC o FIV), con los principales factores pronósticos en común: La edad materna, la existencia de gestación previa, la duración de la esterilidad, la FSH basal, el TPC y las características espermáticas.

El modelo predictor de gestación espontánea más aceptado, sencillo y completo, es el de *Hunault*, que tiene en cuenta la duración de la esterilidad, el tipo, la edad materna y las características espermáticas, (19) y en él, se sintetizan los modelos predictores previos de Eimers, *Snick* y *Collins* (que incluyen el resultado del TPC y mejoran considerablemente la predicción):

Mediante una tabla con las variables a estudio (que puede incluir o no el resultado del TPC dependiendo de si se ha realizado o no) se obtiene una cifra o score que se traslada a una gráfica y nos da el resultado de la probabilidad esperada para esa pareja de embarazo independiente de tratamiento:

Si la probabilidad de gestación espontánea según el modelo predictor es mayor del 40% se recomienda actitud expectante 12 meses, (porque las TRA no van a superar esa cifra con el mínimo riesgo), si es menor del 20%, se aconseja TRA y entre el 20 y el 40% de probabilidad, se aconseja decidir con la pareja según el grado de frustración y los riesgos de las TRA, (19,182,183) (aún sabiendo que la percepción del riesgo por las parejas es muy diferente a la de los profesionales, ya que en la decisión de la pareja no influye ni el riesgo de gestación múltiple, ni la edad materna, ni la duración de la esterilidad, ni el tipo... (184)).

Este modelo teórico se ha validado con una amplia muestra de población subfértil europea (38 hospitales en Holanda), con un resultado excelente. Previamente también lo había validado *Hunault* en población canadiense (18). El valor teórico es similar al valor real (20). Incluso facilitan una dirección de Internet, donde introduciendo los valores de cada pareja, podemos conocer su probabilidad de gestación espontánea según el modelo teórico: [www.freya.nl/probability.php](http://www.freya.nl/probability.php), teniendo en cuenta que no es válido para pacientes con alteraciones ovulatorias o tubáricas bilaterales o con factor masculino severo (153).

En consecuencia, como la probabilidad de conseguir embarazo espontáneo en las parejas subfértil es fácilmente calculable, el modelo predictor de embarazo de *Hunault* debería usarse como herramienta esencial en el manejo de las parejas en la Unidad de Reproducción (153,185).

Incluso hay autores que, sin utilizar el modelo, en parejas con esterilidad de origen desconocido (y mujeres menores de 39 años), proponen 6 meses de actitud expectante previos a la IAC con estimulación ovárica, pues encuentran tasas de gestación similares comparando con parejas que inician con IAC (183).

En nuestra población, y coincidiendo con lo publicado hasta ahora, también hemos comprobado que la duración de la esterilidad y el resultado del TPC son factores pronósticos de la gestación espontánea.

De esta forma, y de acuerdo con varios autores (11, 37, 64, 66, 165), la elección de la Técnica de Reproducción Asistida debe depender de un balance de factores, como la probabilidad de gestación espontánea, los riesgos de las técnicas, los resultados de los estudios publicados (tasas de embarazo, de nacidos vivos...) y las características individuales de la pareja.

Así, debemos reducir al mínimo los riesgos e intentar evitar, tanto los tratamientos innecesarios, como las esperas excesivas e inútiles, y tal vez, el uso del modelo predictor del embarazo espontáneo ayude a elegir la opción de tratamiento correcta.

En consecuencia, de acuerdo con los resultados expuestos, y lo publicado hasta ahora (186,187) el **protocolo de actuación**, ante la pareja que consulta por imposibilidad de gestación debería ser:

- Estudio inicial básico en la consulta de ginecología cuando la pareja lo solicite, que incluya:

- Historia clínica completa: Donde se pueden valorar los antecedentes de la pareja, como el tipo de esterilidad, tipo menstrual, antecedente de dismenorrea o antecedente de traumatismo en la pareja que haga sospechar un varicocele, la frecuencia de las relaciones sexuales...

- Examen ginecológico básico que incluya exploración, ecografía ginecológica y analítica hormonal (FSH, LH, estradiol, progesterona y prolactina).

Con todos los datos anteriores se puede aconsejar a la pareja acerca de la frecuencia óptima de relaciones sexuales, las características del flujo óptimas, la deshabituación al tabaco... Y se puede valorar la necesidad de completar el estudio o iniciar un tratamiento.

- Tras 12 meses de esterilidad: Derivar a la Unidad de Reproducción, donde se completará el estudio con pruebas complementarias (seminograma, HSG, TPC...) para lograr un diagnóstico etiológico.

Tras el diagnóstico, se valorarán las características de la pareja y, según la probabilidad de gestación espontánea, se evaluará la técnica o actitud más

adecuada, dando especial importancia a: la edad materna, la duración de la esterilidad, la existencia de estudios previos de esterilidad y gestaciones previas, el valor de la FSH y el resultado del TPC.

De nuestros resultados deducimos que, aunque de acuerdo con varios autores, el TPC no aumenta las tasas de gestación y puede encarecer y retrasar el estudio de la pareja (188), sí que puede ser útil para predecir la capacidad de fecundidad espontánea en parejas con datos de buen pronóstico. Así, sólo recomendamos su realización en estas parejas.

A las parejas de buen pronóstico (TPC normal, FSH < 5, menos de 2 años de infertilidad, menores de 32 años...) se les podría ofrecer la actitud expectante si según el modelo predictor de gestación espontánea la probabilidad de obtenerla fuera mayor al 40%. Si la probabilidad fuera menor al 20% se debería iniciar la TRA más adecuada en cada caso.

### **5.2.5 Estudio cruzado de casos:**

Se analizan 82 ciclos de IAC sin éxito, frente a sus sucesivos 82 ciclos en los que se consigue gestación:

- No se han encontrado diferencias en función del protocolo de tratamiento usado, ni con la dosis/día de gonadotropinas, ni con la dosis total.

Tampoco se han encontrado diferencias en el uso de agonistas, antagonistas o clomifeno asociados a los inductores de la ovulación.

El tipo de HCG más usada ha sido la recombinante en los 2 períodos estudiados.

- El número de ecografías que se realiza antes de decidir la actitud ha sido similar en ambos grupos (1,8 ecografías) y el día del ciclo en el que se toma la decisión también resulta equivalente (día 10 del ciclo).
- El número de folículos conseguidos el día de la IAC es comparable al de otros autores en los ciclos de éxito (115, 142, 189).

Hay autores que relacionan el número de folículos con el éxito del tratamiento: *Houmard e Ibérico* encuentran que la tasa de gestación aumenta si existen más de 3 folículos maduros (33,115), *Stone* obtiene una tasa de gestación con 1 folículo de 7.6% y de 16.9% con 6 folículos (73) y *Tomlinson* lo propone como factor predictor de éxito (71), al igual que *Ghosh*, que además encuentra mejores tasas con folículos de 15 a 19,9 mm (142).

En nuestra muestra, los folículos obtenidos previos al éxito han sido similares a los obtenidos en los ciclos fracaso, así que no han resultado ser factores pronósticos de embarazo.

- El grosor endometrial recogido en los 2 períodos no presenta diferencias estadísticamente significativas.

La cifra media de espesor endometrial obtenida en los ciclos de éxito (8,4 mm) es menor que la publicada por otros autores, que encuentran mayores tasas de gestación con grosores por encima 10 mm (189). Pero en todos los casos, el grosor endometrial fue adecuado (en los ciclos caso y en los ciclos control).

- El resultado del REM en uno y otro grupo no presenta diferencias, y se entiende porque el semen era de la misma pareja en ambos casos (ciclo éxito y ciclo previo). En la mayoría de los casos, en ambos ciclos, ha sido mayor de 3 millones/0,3 ml.

El recuento de espermatozoides móviles progresivos disponibles se relaciona con la probabilidad de embarazo.



*Van der Westerlaken* encuentra una tasa de gestación de 4,6% si el REM es mayor de 2 millones y de 11,3% si es mayor de 10 millones (112). *Hendin*, *Sahakyan* y *Tomlinson* concluyen que las tasas de gestación disminuyen si existe factor masculino (71,113,141), *Campana* encuentra malos resultados si el REM es menor de 1 millón (70) y *Stone* deduce que los mejores resultados se dan en parejas con REM mayor de 4 millones (73).

En nuestra población, *De la Cuesta* describió una tasa de embarazo por ciclo con REM de 1 millón de 8.1% y con REM mayor de 2 millones de 16.5% ( $p=0,02$ ) (96).

Este resultado no se confirma en nuestra muestra porque en ambos períodos de estudio los pacientes son la misma persona (las características fijas se mantienen en este diseño, el semen del ciclo previo tiene que ser similar al ciclo de éxito, pues es el mismo paciente, así que, casi por definición, no tiene que haber diferencias).

- Las características del moco cervical, han mostrado diferencias significativas, en los ciclos de éxito se ha descrito como “excelente” en un mayor porcentaje de casos que en los ciclos-fracaso ( $p=0,049$ ).

Que las características del moco cervical influyen en la probabilidad de obtener gestación, es un fenómeno descrito desde hace siglos, incluso su uso más común ha sido el de intentar impedir el embarazo (evitando las relaciones sexuales los días con las características óptimas) (190).

Diversos autores han intentado estimar la probabilidad de gestación en la población general dependiendo de las características del moco cervical el día de las relaciones sexuales (191-193), concluyendo todos que los mejores resultados se obtienen en los días con las características del moco cervical más favorables, siendo

un factor predictor muy fiable. No he encontrado estudios referidos a la población subfétil.

- No ha habido diferencias con respecto a la dificultad de la IAC, coincidiendo con los resultados hasta ahora publicados, que no encuentran diferencias en las tasas de gestación según el catéter utilizado, la dificultad o el sangrado durante la IAC (194).

Diferenciando los resultados según los diagnósticos, tampoco se encuentra significación estadística con respecto a la dosis total de gonadotropinas, los folículos mayores de 17 mm o el REM.

Sí que hallamos en las parejas con diagnóstico de factor cervical, significación estadística en el número de folículos mayores de 17 mm visualizados el día de la IAC en los ciclos de éxito, que es mayor que en los ciclos sin éxito ( $p=0,034$ ). Aunque este resultado no es muy valorable, por el pequeño tamaño de la muestra (16 parejas).

Así, en nuestro estudio, sólo las características del moco cervical han demostrado ser factor predictor de éxito tras una IAC.

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

## **CAPÍTULO 6**

### **CONCLUSIONES**

---

1. Las parejas que consiguen gestación en la Unidad de Reproducción presentan las mismas características epidemiológicas y clínicas que la población subfértil.

2. Las características epidemiológicas y clínicas que pueden ayudarnos a ofrecer la mejor opción son:

➤ En comparación con las parejas que no obtienen el embarazo, **las parejas que logran embarazo** en la Unidad de Reproducción presentan:

- una **edad menor** al inicio del estudio
- una **duración menor** de la esterilidad (con una probabilidad de gestación 2,71 veces mayor si la duración es menor de 2 años),
- tienen **estudios previos de esterilidad en un menor porcentaje** (si no aportan estudios tienen una probabilidad 1,7 veces superior de conseguir gestación frente a las que los aportan),
- y se obtienen **valores de FSH basal en el estudio inicial menores** (con una probabilidad de 2,3 veces mayor de obtener embarazo si la FSH es menor o igual a 6).

➤ Dentro de las parejas que obtienen gestación, encontramos un **subgrupo con mejor pronóstico para la gestación independiente de tratamiento:**

- Aquellas parejas con **duración de la esterilidad** menor a 2 años,

- con **FSH basal menor a 5**
- y **TPC normal**.

3. La **pauta de conducta** debería ser:

- Estudio de esterilidad en las parejas tras **al menos 1 año** de imposibilidad de obtener gestación.

- **Elección de la técnica más segura y eficaz** según las características de la pareja, teniendo en cuenta, especialmente: **la edad materna, la duración de la esterilidad, la existencia de estudios previos de esterilidad, gestaciones previas y el valor de la FSH**.

- Realización del **TPC en todas las parejas** que acudan a la Unidad de Reproducción con criterios de buen pronóstico, pues puede ayudar en el proceso de elección de la técnica más segura y eficaz.

- Valoración de la **probabilidad de gestación espontánea** y evaluación de las distintas técnicas disponibles.

4. Las características de los ciclos de IAC son prácticamente idénticas y no nos permiten identificar factores predictores de éxito.

Las **características del moco cervical** el día de la IAC, sí parecen indicar, cuando son excelentes, el éxito del ciclo.

## **BIBLIOGRAFÍA**

---

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) Homburg R. Towards less confusing terminology in reproductive medicine: a counter proposal. *Hum.Reprod.* 2005 Feb;20(2):316-319.
- (2) Leridon H. Patterns of fertility at later ages of reproduction. *J.Biosoc.Sci.Suppl.* 1979;(6)(6):59-74.
- (3) Tietze C. Reproductive span and rate of reproduction among Hutterite women. *Fertil.Steril.* 1957 Jan-Feb;8(1):89-97.
- (4) Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertil.Steril.* 1991 Aug;56(2):192-193.
- (5) Vanrell JA, Calaf J, Balasch J, Viscasillas P. Fertilidad y esterilidad humanas. Primera edición ed. : Ediciones Científicas y Técnicas; 1992.
- (6) Sallmen M, Weinberg CR, Baird DD, Lindbohm ML, Wilcox AJ. Has human fertility declined over time?: why we may never know. *Epidemiology* 2005 Jul;16(4):494-499.
- (7) Eaton JW, Mayer AJ. The social biology of very high fertility among the Hutterites; the demography of a unique population. *Hum.Biol.* 1953 Sep;25(3):206-264.
- (8) Sato T, Nonaka K, Miura T, Peter K. Trends in cohort fertility of the Dariusleut Hutterite population. *Hum.Biol.* 1994 Jun;66(3):421-432.
- (9) Nonaka K, Miura T, Peter K. Recent fertility decline in Dariusleut Hutterites: an extension of Eaton and Mayer's Hutterite fertility study. *Hum.Biol.* 1994 Jun;66(3):411-420.
- (10) Operaciones estadísticas con datos por sexo. 2007; Available at: [www.ine.es/igualdad/operaciones.htm](http://www.ine.es/igualdad/operaciones.htm).
- (11) Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Hum.Reprod.* 2005 May;20(5):1144-1147.
- (12) Balasch J. Investigation of the infertile couple: investigation of the infertile couple in the era of assisted reproductive technology: a time for reappraisal. *Hum.Reprod.* 2000 Nov;15(11):2251-2257.
- (13) Marqueta J, Hernández J, Castilla JA, Cabello Y. Registro SEF 2003. 2006:48.
- (14) Collins JA, Wrixon W, Janes LB, Wilson EH. Treatment-independent pregnancy among infertile couples. *N.Engl.J.Med.* 1983 Nov 17;309(20):1201-1206.

- (15) Cabau A, Krulik D, Reboul J. The sterile woman, the physician and time. Number of spontaneous pregnancies in patients with functional sterility. *J.Gynecol.Obstet.Biol.Reprod.(Paris)* 1990;19(1):102-106.
- (16) Bustos Lopez HH, Villanueva Diaz C, Garza Rios P, Gaona R, Kably Ambe A. Spontaneous pregnancy, independent of treatment, in sterile couples. *Ginecol.Obstet.Mex.* 1993 Mar;61:60-65.
- (17) Snick HK, Snick TS, Evers JL, Collins JA. The spontaneous pregnancy prognosis in untreated subfertile couples: the Walcheren primary care study. *Hum.Reprod.* 1997 Jul;12(7):1582-1588.
- (18) Hunault CC, Eijkemans MJ, te Velde ER, Collins JA, Habbema JD. Validation of a model predicting spontaneous pregnancy among subfertile untreated couples. *Fertil.Steril.* 2002 Sep;78(3):500-506.
- (19) Hunault CC, Habbema JD, Eijkemans MJ, Collins JA, Evers JL, te Velde ER. Two new prediction rules for spontaneous pregnancy leading to live birth among subfertile couples, based on the synthesis of three previous models. *Hum.Reprod.* 2004 Sep;19(9):2019-2026.
- (20) van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JD, Bossuyt PM, Hompes PG, et al. Which factors play a role in clinical decision-making in subfertility? *Reprod.Biomed.Online* 2006 Apr;12(4):473-480.
- (21) Brosens IA, Campo R, Gordts S, Brosens JJ. An appraisal of the role of laparoscopy: past, present, and future. *Int.J.Gynaecol.Obstet.* 2001 Sep;74 Suppl 1:S9-14.
- (22) Tanahatue S, Hompes PG, Lambalk CB. Accuracy of diagnostic laparoscopy in the infertility work-up before intrauterine insemination. *Fertil.Steril.* 2003 Feb;79(2):361-366.
- (23) Jedrzejczak P, Serdynska M, Brazert M, Pelesz M, Pawelczyk L. Laparoscopic assessment following failure to achieve pregnancy after intrauterine inseminations in patients with normal hysterosalpingograms. *Ginekol.Pol.* 2006 Aug;77(8):582-588.
- (24) Ahmad G, Watson A, Vandekerckhove P, Lilford R. Techniques for pelvic surgery in subfertility. *Cochrane Database Syst.Rev.* 2006 Apr 19;(2)(2):CD000221.
- (25) Venn A, Lumley J. Clomiphene citrate and pregnancy outcome. *Aust.N.Z.J.Obstet.Gynaecol.* 1994 Feb;34(1):56-66.
- (26) Hughes EG. The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis. *Hum.Reprod.* 1997 Sep;12(9):1865-1872.
- (27) Agarwal SK, Haney AF. Does recommending timed intercourse really help the infertile couple? *Obstet.Gynecol.* 1994 Aug;84(2):307-310.



(28) Mitwally MF, Abdel-Razeq S, Casper RF. Human chorionic gonadotropin administration is associated with high pregnancy rates during ovarian stimulation and timed intercourse or intrauterine insemination. *Reprod.Biol.Endocrinol.* 2004 Jul 7;2:55.

(29) Helmerhorst FM, van Vliet HA, Gornas T, Finken MJ, Grimes DA. Intrauterine insemination versus timed intercourse for cervical hostility in subfertile couples. *Obstet.Gynecol.Surv.* 2006 Jun;61(6):402-14; quiz 423.

(30) Panel P, Chansigaud JP, de Meeus JB, Kamina P, Magnin G. Intra-uterine artificial insemination. Indications, techniques, results; 83 cases. *J.Gynecol.Obstet.Biol.Reprod.(Paris)* 1995;24(5):496-504.

(31) Nuojuua-Huttunen S, Tomas C, Bloigu R, Tuomivaara L, Martikainen H. Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. *Hum.Reprod.* 1999 Mar;14(3):698-703.

(32) Duran HE, Morshedi M, Kruger T, Oehninger S. Intrauterine insemination: a systematic review on determinants of success. *Hum.Reprod.Update* 2002 Jul-Aug;8(4):373-384.

(33) Iberico G, Vioque J, Ariza N, Lozano JM, Roca M, Llacer J, et al. Analysis of factors influencing pregnancy rates in homologous intrauterine insemination. *Fertil.Steril.* 2004 May;81(5):1308-1313.

(34) Verhulst SM, Cohlen BJ, Hughes E, Te Velde E, Heineman MJ. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst.Rev.* 2006 Oct 18;(4)(4):CD001838.

(35) Forti G, Krausz C. Clinical review 100: Evaluation and treatment of the infertile couple. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1998 Dec;83(12):4177-4188.

(36) Allen VM, Wilson RD, Cheung A. Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. *J.Obstet.Gynaecol.Can.* 2006 Mar;28(3):220-250.

(37) Cheung LP. Patient selection for assisted reproductive technology treatments. *Hong Kong Med.J.* 2000 Jun;6(2):177-183.

(38) Gnoth C, Frank-Herrmann P, Freundl G. Opinion: natural family planning and the management of infertility. *Arch.Gynecol.Obstet.* 2002 Dec;267(2):67-71.

(39) Ludwig AK, Diedrich K, Ludwig M. The process of decision making in reproductive medicine. *Semin.Reprod.Med.* 2005 Nov;23(4):348-353.

(40) Spira A. Epidemiology of human reproduction. *Hum.Reprod.* 1986 Feb;1(2):111-115.

(41) Crosignani PG, Rubin BL. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. The ESHRE Capri Workshop Group. *Hum.Reprod.* 2000 Mar;15(3):723-732.

- (42) Clarke GN. A.R.T. and history, 1678-1978. *Hum.Reprod.* 2006 Jul;21(7):1645-1650.
- (43) González Navarro G. *Historia de la Obstetricia y Ginecología Española*. Primera edición ed. Madrid: Habe editores; 2006.
- (44) Wikland M, Enk L, Hamberger L. Transvesical and transvaginal approaches for the aspiration of follicles by use of ultrasound. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 1985;442:182-194.
- (45) Chen SH, Wallach EE. Five decades of progress in management of the infertile couple. *Fertil.Steril.* 1994 Oct;62(4):665-685.
- (46) Fasouliotis SJ, Schenker JG. A historical perspective of the clinical evolution of the assisted reproductive technologies. *Gynecol.Endocrinol.* 1999 Dec;13(6):420-440.
- (47) Austin CR. Legal, ethical and historical aspects of assisted human reproduction. *Int.J.Dev.Biol.* 1997 Apr;41(2):263-265.
- (48) Adamson D. Regulation of assisted reproductive technologies in the United States. *Fertil.Steril.* 2002 Nov;78(5):932-942.
- (49) Remohí J, Pellicer A, Simóm C, Navarro J. *Reproducción Humana*. 2ª edición ed. Madrid: Mc Graw Hill-Interamericana; 2002.
- (50) Kosmas IP, Tatsioni A, Fatemi HM, Kolibianakis EM, Tournaye H, Devroey P. Human chorionic gonadotropin administration vs. luteinizing monitoring for intrauterine insemination timing, after administration of clomiphene citrate: a meta-analysis. *Fertil.Steril.* 2007 Mar;87(3):607-612.
- (51) Dickey RP, Holtkamp DE. Development, pharmacology and clinical experience with clomiphene citrate. *Hum.Reprod.Update* 1996 Nov-Dec;2(6):483-506.
- (52) Filicori M, Cognigni GE, Pocognoli P, Tabarelli C, Ferlini F, Perri T, et al. Comparison of controlled ovarian stimulation with human menopausal gonadotropin or recombinant follicle-stimulating hormone. *Fertil.Steril.* 2003 Aug;80(2):390-397.
- (53) Filicori M, Cognigni GE, Taraborrelli S, Spettoli D, Ciampaglia W, Tabarelli De Fatis C, et al. Luteinizing hormone activity in menotropins optimizes folliculogenesis and treatment in controlled ovarian stimulation. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 2001 Jan;86(1):337-343.
- (54) Filicori M, Fazleabas AT, Huhtaniemi I, Licht P, Rao C, Tesarik J, et al. Novel concepts of human chorionic gonadotropin: reproductive system interactions and potential in the management of infertility. *Fertil.Steril.* 2005 Aug;84(2):275-284.
- (55) Fuh KW, Wang X, Tai A, Wong I, Norman RJ. Intrauterine insemination: effect of the temporal relationship between the luteinizing

hormone surge, human chorionic gonadotrophin administration and insemination on pregnancy rates. *Hum.Reprod.* 1997 Oct;12(10):2162-2166.

(56) Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, Sartor BM, Rye PH, Pyrzak R. Risk factors for high-order multiple pregnancy and multiple birth after controlled ovarian hyperstimulation: results of 4,062 intrauterine insemination cycles. *Fertil.Steril.* 2005 Mar;83(3):671-683.

(57) Mitchell AA. Infertility treatment--more risks and challenges. *N.Engl.J.Med.* 2002 Mar 7;346(10):769-770.

(58) Grupo de interés de Centros de Reproducción Humana Asistida del Sistema Nacional de Salud. Criterios para la utilización de los recursos del Sistema Nacional de Salud Español en técnicas de reproducción humana asistida. *Revista Iberoamericana de Fertilidad* 2002;19(1):5-31.

(59) Balasch J. Gonadotrophin ovarian stimulation and intrauterine insemination for unexplained infertility. *Reprod.Biomed.Online* 2004 Dec;9(6):664-672.

(60) Hannoun A, Abu-Musa A, Kaspar H, Khalil A. Intrauterine insemination IUI: the effect of ovarian stimulation and infertility diagnosis on pregnancy outcome. *Clin.Exp.Obstet.Gynecol.* 1998;25(4):144-146.

(61) Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Amin Y, Ramzy AM, Sattar MA, et al. Management of long-standing unexplained infertility: A prospective study. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1999 Aug;181(2):371-375.

(62) Goverde AJ, McDonnell J, Vermeiden JP, Schats R, Rutten FF, Schoemaker J. Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2000 Jan 1;355(9197):13-18.

(63) Khalil MR, Rasmussen PE, Erb K, Laursen SB, Rex S, Westergaard LG. Homologous intrauterine insemination. An evaluation of prognostic factors based on a review of 2473 cycles. *Acta Obstet.Gynecol.Scand.* 2001 Jan;80(1):74-81.

(64) Cohlen BJ. Should we continue performing intrauterine inseminations in the year 2004? *Gynecol.Obstet.Invest.* 2005;59(1):3-13.

(65) Daya S. Cost-effective, evidence-based infertility care. *Curr.Opin.Obstet.Gynecol.* 2000 Jun;12(3):227-231.

(66) Daya S. Methodological issues in infertility research. *Best Pract.Res.Clin.Obstet.Gynaecol.* 2006 Dec;20(6):779-797.

(67) Lumley J. Epidemiological approaches to infertility. *Reprod.Fertil.Dev.* 1998;10(1):17-21.

(68) Hughes EG. Using evidence from randomized trials in fertility practice. *Hum.Fertil.(Camb)* 2007 Mar;10(1):7-12.

(69) Pita Fernández S. Epidemiología. Conceptos básicos. Tratado de Epidemiología Clínica. Primera edición ed. Madrid: Dupont Pharma SA; 1995. p. 25-47.

(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 Apr;11(4):732-736.

(71) 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 Sep;11(9):1892-1896.

(72) Tohma H, Hasegawa I, Sekizuka N, Tanaka K. Uterine blood flow. Assessment in an intrauterine insemination program for unexplained infertility. J.Reprod.Med. 1997 Aug;42(8):463-466.

(73) 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 Jun;180(6 Pt 1):1522-1534.

(74) Hendin BN, Falcone T, Hallak J, Goldberg J, Thomas AJ, Jr, Nelson DR, et al. Effect of clinical and semen characteristics on efficacy of ovulatory stimulation in patients undergoing intrauterine insemination. J.Assist.Reprod.Genet. 2000 Apr;17(4):189-193.

(75) Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. Am.J.Epidemiol. 1991 Jan 15;133(2):144-153.

(76) Maclure M, Mittleman MA. Should we use a case-crossover design? Annu.Rev.Public Health 2000;21:193-221.

(77) Johnson WD, Mercante DE. Analyzing multivariate data in crossover designs using permutation tests. J.Biopharm.Stat. 1996 Jul;6(3):327-342.

(78) Daya S. Differences between crossover and parallel study designs-debate? Fertil.Steril. 1999 Apr;71(4):771-773.

(79) Redelmeier DA, Tibshirani RJ. Interpretation and bias in case-crossover studies. J.Clin.Epidemiol. 1997 Nov;50(11):1281-1287.

(80) Patefield M. Conditional and exact tests in crossover trials. J.Biopharm.Stat. 2000 Feb;10(1):109-129.

(81) Navidi W, Weinhandl E. Risk set sampling for case-crossover designs. Epidemiology 2002 Jan;13(1):100-105.

- (82) Norman GR, Daya S. The alternating-sequence design (or multiple-period crossover) trial for evaluating treatment efficacy in infertility. *Fertil.Steril.* 2000 Aug;74(2):319-324.
- (83) Biacchiardi CP, Revelli A, Gennarelli G, Rustichelli S, Moffa F, Massobrio M. Fallopian tube sperm perfusion versus intrauterine insemination in unexplained infertility: a randomized, prospective, cross-over trial. *Fertil.Steril.* 2004 Feb;81(2):448-451.
- (84) Balasch J, Fabregues F, Penarrubia J, Creus M, Manau D, Vidal E, et al. Outcome from consecutive assisted reproduction cycles in patients treated with recombinant follitropin alfa filled-by-bioassay and those treated with recombinant follitropin alfa filled-by-mass. *Reprod.Biomed.Online* 2004 Apr;8(4):408-413.
- (85) te Velde ER, Cohlen BJ, Looman CW, Habbema JD. Crossover designs versus parallel studies in infertility research. *Fertil.Steril.* 1998 Feb;69(2):357-358.
- (86) Zreik TG, Garcia-Velasco JA, Habboosh MS, Olive DL, Arici A. Prospective, randomized, crossover study to evaluate the benefit of human chorionic gonadotropin-timed versus urinary luteinizing hormone-timed intrauterine inseminations in clomiphene citrate-stimulated treatment cycles. *Fertil.Steril.* 1999 Jun;71(6):1070-1074.
- (87) Olive DL. Future letters--"workshops on Internet". *Fertil.Steril.* 1997 Jan;67(1):178-9; author reply 180-2.
- (88) Khan KS, Daya S, Collins JA, Walter SD. Empirical evidence of bias in infertility research: overestimation of treatment effect in crossover trials using pregnancy as the outcome measure. *Fertil.Steril.* 1996 May;65(5):939-945.
- (89) Cohlen BJ, te Velde ER, Looman CW, Eijckemans R, Habbema JD. Crossover or parallel design in infertility trials? The discussion continues. *Fertil.Steril.* 1998 Jul;70(1):40-45.
- (90) Daya S. Pitfalls in the design and analysis of efficacy trials in subfertility. *Hum.Reprod.* 2003 May;18(5):1005-1009.
- (91) McDonnell J, Goverde AJ, Vermeiden JP. The place of the crossover design in infertility trials: a maximum likelihood approach. *Hum.Reprod.* 2004 Nov;19(11):2537-2544.
- (92) Bendsdorp A, Cohlen B, Heineman M, Vandekerckhove P. Intra-uterine insemination for male subfertility. *Cochrane Database Syst.Rev.* 2007 Jul 18;(3)(3):CD000360.
- (93) Jose-Miller AB, Boyden JW, Frey KA. Infertility. *Am.Fam.Physician* 2007 Mar 15;75(6):849-856.
- (94) Garcia-Velasco JA, Mahutte NG, Corona J, Zuniga V, Giles J, Arici A, et al. Removal of endometriomas before in vitro fertilization does not

improve fertility outcomes: a matched, case-control study. *Fertil.Steril.* 2004 May;81(5):1194-1197.

(95) Cantineau AE, Cohlen BJ, Heineman MJ. Ovarian stimulation protocols (anti-oestrogens, gonadotrophins with and without GnRH agonists/antagonists) for intrauterine insemination (IUI) in women with subfertility. *Cochrane Database Syst.Rev.* 2007 Apr 18;(2)(2):CD005356.

(96) De la Cuesta, R., Gaitero A, Tasende M, Iglesias E. Inseminación Intrauterina Homóloga: Revisión de 430 ciclos y evaluación de los factores pronósticos. *Revista Iberoamericana de Fertilidad* 2004 Enero-Febrero 2004;21(1):15-23.

(97) Balasch J, Tur R, Alvarez P, Bajo JM, Bosch E, Bruna I, et al. The safety and effectiveness of stepwise and low-dose administration of follicle stimulating hormone in WHO group II anovulatory infertile women: evidence from a large multicenter study in Spain. *J.Assist.Reprod.Genet.* 1996 Aug;13(7):551-556.

(98) Isaza V, Requena A, Garcia-Velasco JA, Remohi J, Pellicer A, Simon C. Recombinant vs. urinary follicle-stimulating hormone in couples undergoing intrauterine insemination. A randomized study. *J.Reprod.Med.* 2003 Feb;48(2):112-118.

(99) Berg FD, Seifert-Klauss V, Lauritzen C, Teschner A, Brucker C. A three step protocol for the treatment of idiopathic subfertility. *Arch.Gynecol.Obstet.* 1994;255(4):173-180.

(100) Shulman A, Hauser R, Lipitz S, Frenkel Y, Dor J, Bider D, et al. Sperm motility is a major determinant of pregnancy outcome following intrauterine insemination. *J.Assist.Reprod.Genet.* 1998 Jul;15(6):381-385.

(101) Karabinus DS, Gelety TJ. The impact of sperm morphology evaluated by strict criteria on intrauterine insemination success. *Fertil.Steril.* 1997 Mar;67(3):536-541.

(102) Cohlen BJ, te Velde ER, van Kooij RJ, Looman CW, Habbema JD. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treating male subfertility: A controlled study. *Human reproduction (Oxford, England)* 1998;13:1553-1558.

(103) Boomsma CM, Heineman MJ, Cohlen BJ, Farquhar C. Semen preparation techniques for intrauterine insemination. *Cochrane Database Syst.Rev.* 2004;(3)(3):CD004507.

(104) Osuna C, Matorras R, Pijoan JI, Rodriguez-Escudero FJ. One versus two inseminations per cycle in intrauterine insemination with sperm from patients' husbands: a systematic review of the literature. *Fertil.Steril.* 2004 Jul;82(1):17-24.

- (105) Cantineau AE, Heineman MJ, Cohlen BJ. Single versus double intrauterine insemination (IUI) in stimulated cycles for subfertile couples. *Cochrane Database Syst.Rev.* 2003;(1)(1):CD003854.
- (106) Casadei L, Zamaro V, Calcagni M, Ticconi C, Dorrucchi M, Piccione E. Homologous intrauterine insemination in controlled ovarian hyperstimulation cycles: a comparison among three different regimens. *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.* 2006 Dec;129(2):155-161.
- (107) Ragni G, Maggioni P, Guermandi E, Testa A, Baroni E, Colombo M, et al. Efficacy of double intrauterine insemination in controlled ovarian hyperstimulation cycles. *Fertil.Steril.* 1999 Oct;72(4):619-622.
- (108) Ragni G, Somigliana E, Vegetti W. Timing of intrauterine insemination: where are we? *Fertil.Steril.* 2004 Jul;82(1):25-6; discussion 32-5.
- (109) Garcia-Velasco JA, Coelingh Bennink HJ, Epifanio R, Escudero E, Pellicer A, Simon C. High-dose recombinant LH add-back strategy using high-dose GnRH antagonist is an innovative protocol compared with standard GnRH antagonist. *Reprod.Biomed.Online* 2007 Sep;15(3):280-287.
- (110) Cohlen BJ, te Velde ER, van Kooij RJ, Looman CW, Habbema JD. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treating male subfertility: a controlled study. *Hum.Reprod.* 1998 Jun;13(6):1553-1558.
- (111) Kang BM, Wu TC. Effect of age on intrauterine insemination with frozen donor sperm. *Obstet.Gynecol.* 1996 Jul;88(1):93-98.
- (112) van der Westerlaken LA, Naaktgeboren N, Helmerhorst FM. Evaluation of pregnancy rates after intrauterine insemination according to indication, age, and sperm parameters. *J.Assist.Reprod.Genet.* 1998 Jul;15(6):359-364.
- (113) Sahakyan M, Harlow BL, Hornstein MD. Influence of age, diagnosis, and cycle number on pregnancy rates with gonadotropin-induced controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. *Fertil.Steril.* 1999 Sep;72(3):500-504.
- (114) Tsai HD, Chang CC, Hsieh YY, Lee CC, Lo HY. Artificial insemination. Role of endometrial thickness and pattern, of vascular impedance of the spiral and uterine arteries, and of the dominant follicle. *J.Reprod.Med.* 2000 Mar;45(3):195-200.
- (115) Houmard BS, Juang MP, Soules MR, Fujimoto VY. Factors influencing pregnancy rates with a combined clomiphene citrate/gonadotropin protocol for non-assisted reproductive technology fertility treatment. *Fertil.Steril.* 2002 Feb;77(2):384-386.
- (116) Barros Delgadillo JC, Rojas Ruiz JC, Molina Munguia AC, Villalobos Acosta S, Sanchez Solis V, Barroso Villa G, et al. Prognostic factors of pregnancy in intrauterine insemination. *Ginecol.Obstet.Mex.* 2006 Dec;74(12):611-625.

- (117) Physiopathological determinants of human infertility. *Hum.Reprod.Update* 2002 Sep-Oct;8(5):435-447.
- (118) Van Voorhis BJ. Outcomes from assisted reproductive technology. *Obstet.Gynecol.* 2006 Jan;107(1):183-200.
- (119) Davies MJ. Evidence for effects of weight on reproduction in women. *Reprod.Biomed.Online* 2006 May;12(5):552-561.
- (120) Kuchenbecker WK, Ruifrok AE, Bolster JH, Heineman MJ, Hoek A. Subfertility in overweight women. *Ned.Tijdschr.Geneeskd.* 2006 Nov 11;150(45):2479-2483.
- (121) Bellver J, Melo MA, Bosch E, Serra V, Remohi J, Pellicer A. Obesity and poor reproductive outcome: the potential role of the endometrium. *Fertil.Steril.* 2007 Aug;88(2):446-451.
- (122) McKibben SL, Poston DL,Jr. The influence of age at menarche on the fertility of Chinese women. *Soc.Biol.* 2003 Autumn-Winter;50(3-4):222-237.
- (123) Testa G, Chiaffarino F, Vegetti W, Nicolosi A, Caliari I, Alagna F, et al. Case-control study on risk factors for premature ovarian failure. *Gynecol.Obstet.Invest.* 2001;51(1):40-43.
- (124) Vigil P, Ceric F, Cortes ME, Klaus H. Usefulness of monitoring fertility from menarche. *J.Pediatr.Adolesc.Gynecol.* 2006 Jun;19(3):173-179.
- (125) Small CM, Manatunga AK, Klein M, Feigelson HS, Dominguez CE, McChesney R, et al. Menstrual cycle characteristics: associations with fertility and spontaneous abortion. *Epidemiology* 2006 Jan;17(1):52-60.
- (126) Usandizaga JA, De la Fuente, P. *Tratado de Obstetricia y Ginecología. Primera Edición ed. Madrid: Mc Graw Hill- Interamericana de España; 1998.*
- (127) Kousta E, White DM, Cela E, McCarthy MI, Franks S. The prevalence of polycystic ovaries in women with infertility. *Hum.Reprod.* 1999 Nov;14(11):2720-2723.
- (128) Chandra A, Gray RH. Epidemiology of infertility. *Curr.Opin.Obstet.Gynecol.* 1991 Apr;3(2):169-175.
- (129) Eimers JM, te Velde ER, Gerritse R, van Kooy RJ, Kremer J, Habbema JD. The validity of the postcoital test for estimating the probability of conceiving. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1994 Jul;171(1):65-70.
- (130) Check JH. Diagnosis and treatment of cervical mucus abnormalities. *Clin.Exp.Obstet.Gynecol.* 2006;33(3):140-142.
- (131) Oei SG. The postcoital test: a controversial investigation. *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.* 1998 Apr;77(2):123-124.



(132) van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JD, van der Veen F, Bossuyt PM, et al. Should the post-coital test (PCT) be part of the routine fertility work-up? *Hum.Reprod.* 2004 Jun;19(6):1373-1379.

(133) Speroff L, Fritz MA. *Endocrinología ginecológica: Clínica y esterilidad*. Séptima ed. Madrid: Wolters Kluwer; 2006.

(134) Agarwal SK, Buyalos RP. Clomiphene citrate with intrauterine insemination: is it effective therapy in women above the age of 35 years? *Fertil.Steril.* 1996 Apr;65(4):759-763.

(135) Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, Sartor BM, Rye PH, Pyrzak R. Effect of diagnosis, age, sperm quality, and number of preovulatory follicles on the outcome of multiple cycles of clomiphene citrate-intrauterine insemination. *Fertil.Steril.* 2002 Nov;78(5):1088-1095.

(136) Nuojua-Huttunen S, Gissler M, Martikainen H, Tuomivaara L. Obstetric and perinatal outcome of pregnancies after intrauterine insemination. *Hum.Reprod.* 1999 Aug;14(8):2110-2115.

(137) Khalil MR, Rasmussen PE, Erb K, Laursen SB, Rex S, Westergaard LG. Intrauterine insemination with donor semen. An evaluation of prognostic factors based on a review of 1131 cycles. *Acta Obstet.Gynecol.Scand.* 2001 Apr;80(4):342-348.

(138) Tur R, Barri PN, Coroleu B, Buxaderas R, Martinez F, Balasch J. Risk factors for high-order multiple implantation after ovarian stimulation with gonadotrophins: evidence from a large series of 1878 consecutive pregnancies in a single centre. *Hum.Reprod.* 2001 Oct;16(10):2124-2129.

(139) Dankert T, Kremer JA, Cohlen BJ, Hamilton CJ, Pasker-de Jong PC, Straatman H, et al. A randomized clinical trial of clomiphene citrate versus low dose recombinant FSH for ovarian hyperstimulation in intrauterine insemination cycles for unexplained and male subfertility. *Hum.Reprod.* 2007 Mar;22(3):792-797.

(140) Andersen AN, Goossens V, Gianaroli L, Felberbaum R, de Mouzon J, Nygren KG. Assisted reproductive technology in Europe, 2003. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum.Reprod.* 2007 Jun;22(6):1513-1525.

(141) Hendin BN, Falcone T, Hallak J, Nelson DR, Vemullapalli S, Goldberg J, et al. The effect of patient and semen characteristics on live birth rates following intrauterine insemination: a retrospective study. *J.Assist.Reprod.Genet.* 2000 May;17(5):245-252.

(142) Ghosh C, Buck G, Priore R, Wacktawski-Wende J, Severino M. Follicular response and pregnancy among infertile women undergoing ovulation induction and intrauterine insemination. *Fertil.Steril.* 2003 Aug;80(2):328-335.

(143) Demirol A, Gurgan T. Comparison of different gonadotrophin preparations in intrauterine insemination cycles for the treatment of unexplained infertility: a prospective, randomized study. *Hum.Reprod.* 2007 Jan;22(1):97-100.

(144) Aribarg A, Sukcharoen N. Intrauterine insemination of washed spermatozoa for treatment of oligozoospermia. *Int.J.Androl.* 1995 Jun;18 Suppl 1:62-66.

(145) Cohlen BJ, Vandekerckhove P, te Velde ER, Habbema JD. Timed intercourse versus intra-uterine insemination with or without ovarian hyperstimulation for subfertility in men. *Cochrane Database Syst.Rev.* 2000;(2)(2):CD000360.

(146) Agarwal S, Mittal S. A randomised prospective trial of intrauterine insemination versus timed intercourse in superovulated cycles with clomiphene. *Indian J.Med.Res.* 2004 Dec;120(6):519-522.

(147) Hughes EG. Stimulated intra-uterine insemination is not a natural choice for the treatment of unexplained subfertility. 'Effective treatment' or 'not a natural choice'? *Hum.Reprod.* 2003 May;18(5):912-914.

(148) Costello MF. Systematic review of the treatment of ovulatory infertility with clomiphene citrate and intrauterine insemination. *Aust.N.Z.J.Obstet.Gynaecol.* 2004 Apr;44(2):93-102.

(149) Ragni G, Alagna F, Brigante C, Riccaboni A, Colombo M, Somigliana E, et al. GnRH antagonists and mild ovarian stimulation for intrauterine insemination: a randomized study comparing different gonadotrophin dosages. *Hum.Reprod.* 2004 Jan;19(1):54-58.

(150) Aurell R, Tur R, Torello MJ, Coroleu B, Barri PN. Clinical strategies to avoid multiple pregnancies in assisted reproduction. *Gynecol.Endocrinol.* 2006 Sep;22(9):473-478.

(151) Benagiano G, Bastianelli C, Farris M. Infertility: a global perspective. *Minerva Ginecol.* 2006 Dec;58(6):445-457.

(152) Crosignani PG. The need for new methods of ovarian stimulation. *Reprod.Biomed.Online* 2002;5 Suppl 1(3):57-60.

(153) van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JD, Hompes PG, Broekmans FJ, et al. Pregnancy is predictable: a large-scale prospective external validation of the prediction of spontaneous pregnancy in subfertile couples. *Hum.Reprod.* 2007 Feb;22(2):536-542.

(154) Evers JL, Slaats P, Land JA, Dumoulin JC, Dunselman GA. Elevated levels of basal estradiol-17beta predict poor response in patients with normal basal levels of follicle-stimulating hormone undergoing in vitro fertilization. *Fertil.Steril.* 1998 Jun;69(6):1010-1014.

(155) Barri PN, Coroleu B, Martinez F, Veiga A. Stimulation protocols for poor responders and aged women. *Mol.Cell.Endocrinol.* 2000 Aug 15;166(1):15-20.

(156) Kligman I, Rosenwaks Z. Differentiating clinical profiles: predicting good responders, poor responders, and hyperresponders. *Fertil.Steril.* 2001 Dec;76(6):1185-1190.

(157) Tarlatzis BC, Zepiridis L, Grimbizis G, Bontis J. Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systematic review. *Hum.Reprod.Update* 2003 Jan-Feb;9(1):61-76.

(158) Tanahatoc SJ, Lambalk CB, Hompes PG. The role of laparoscopy in intrauterine insemination: a prospective randomized reallocation study. *Hum.Reprod.* 2005 Nov;20(11):3225-3230.

(159) Fatum M, Laufer N, Simon A. Investigation of the infertile couple: should diagnostic laparoscopy be performed after normal hysterosalpingography in treating infertility suspected to be of unknown origin? *Hum.Reprod.* 2002 Jan;17(1):1-3.

(160) Werbrouck E, Spiessens C, Meuleman C, D'Hooghe T. No difference in cycle pregnancy rate and in cumulative live-birth rate between women with surgically treated minimal to mild endometriosis and women with unexplained infertility after controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. *Fertil.Steril.* 2006 Sep;86(3):566-571.

(161) Garcia-Velasco JA, Arici A, Pellicer A. Impact of endometrioma resection prior to IVF/ICSI cycles. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 2005 Aug;193(2):594-5; author reply 595-6.

(162) Perez-Medina T, Bajo-Arenas J, Salazar F, Redondo T, Sanfrutos L, Alvarez P, et al. Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study. *Hum.Reprod.* 2005 Jun;20(6):1632-1635.

(163) Kaminski P, Gajewska M, Wielgos M, Szymusik I, Ziolkowska K, Bartkowiak R. The usefulness of laparoscopy and hysteroscopy in the diagnostics and treatment of infertility. *Neuro Endocrinol.Lett.* 2006 Dec;27(6):813-817.

(164) Dunson DB, Colombo B, Baird DD. Changes with age in the level and duration of fertility in the menstrual cycle. *Hum.Reprod.* 2002 May;17(5):1399-1403.

(165) Hull MG. Effectiveness of infertility treatments: choice and comparative analysis. *Int.J.Gynaecol.Obstet.* 1994 Nov;47(2):99-108.

(166) Broekmans FJ, Klinkert ER. Female age in ART: when to stop? *Gynecol.Obstet.Invest.* 2004;58(4):225-234.

- (167) van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JD, Hompes PG, Broekmans FJ, et al. Predictive value and clinical impact of Basal follicle-stimulating hormone in subfertile, ovulatory women. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 2007 Jun;92(6):2163-2168.
- (168) Bukman A, Heineman MJ. Ovarian reserve testing and the use of prognostic models in patients with subfertility. *Hum.Reprod.Update* 2001 Nov-Dec;7(6):581-590.
- (169) Gougeon A. The biological aspects of risks of infertility due to age: the female side. *Rev.Epidemiol.Sante Publique* 2005 Nov;53 Spec No 2:2S37-45.
- (170) Soldevila PN, Carreras O, Tur R, Coroleu B, Barri PN. Sonographic assessment of ovarian reserve. Its correlation with outcome of in vitro fertilization cycles. *Gynecol.Endocrinol.* 2007 Apr;23(4):206-212.
- (171) van Montfrans JM, Hoek A, van Hooff MH, de Koning CH, Tonch N, Lambalk CB. Predictive value of basal follicle-stimulating hormone concentrations in a general subfertility population. *Fertil.Steril.* 2000 Jul;74(1):97-103.
- (172) van Rooij IA, Broekmans FJ, Hunault CC, Scheffer GJ, Eijkemans MJ, de Jong FH, et al. Use of ovarian reserve tests for the prediction of ongoing pregnancy in couples with unexplained or mild male infertility. *Reprod.Biomed.Online* 2006 Feb;12(2):182-190.
- (173) van Rooij IA, de Jong E, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD, te Velde ER. High follicle-stimulating hormone levels should not necessarily lead to the exclusion of subfertile patients from treatment. *Fertil.Steril.* 2004 Jun;81(6):1478-1485.
- (174) van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JD, Hompes PG, Broekmans FJ, et al. Predictive value and clinical impact of basal FSH in subfertile, ovulatory women. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 2007 Apr 3.
- (175) Scott RT, Leonardi MR, Hofmann GE, Illions EH, Neal GS, Navot D. A prospective evaluation of clomiphene citrate challenge test screening of the general infertility population. *Obstet.Gynecol.* 1993 Oct;82(4 Pt 1):539-544.
- (176) Glazener CM, Ford WC, Hull MG. The prognostic power of the post-coital test for natural conception depends on duration of infertility. *Hum.Reprod.* 2000 Sep;15(9):1953-1957.
- (177) Gnoth C, Godehardt D, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Freundl G. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Hum.Reprod.* 2003 Sep;18(9):1959-1966.
- (178) Wichmann L, Isola J, Tuohimaa P. Prognostic variables in predicting pregnancy. A prospective follow up study of 907 couples with an infertility problem. *Hum.Reprod.* 1994 Jun;9(6):1102-1108.

(179) Eimers JM, te Velde ER, Gerritse R, Vogelzang ET, Looman CW, Habbema JD. The prediction of the chance to conceive in subfertile couples. *Fertil.Steril.* 1994 Jan;61(1):44-52.

(180) Templeton A, Morris JK, Parslow W. Factors that affect outcome of in-vitro fertilisation treatment. *Lancet* 1996 Nov 23;348(9039):1402-1406.

(181) Steures P, van der Steeg JW, Mol BW, Eijkemans MJ, van der Veen F, Habbema JD, et al. Prediction of an ongoing pregnancy after intrauterine insemination. *Fertil.Steril.* 2004 Jul;82(1):45-51.

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

(183) Steures P, van der Steeg JW, Hompes PG, Habbema JD, Eijkemans MJ, Broekmans FJ, et al. Intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation versus expectant management for couples with unexplained subfertility and an intermediate prognosis: a randomised clinical trial. *Lancet* 2006 Jul 15;368(9531):216-221.

(184) Steures P, Berkhout JC, Hompes PG, van der Steeg JW, Bossuyt PM, van der Veen F, et al. Patients' preferences in deciding between intrauterine insemination and expectant management. *Hum.Reprod.* 2005 Mar;20(3):752-755.

(185) Hunault CC, Laven JS, van Rooij IA, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD. Prospective validation of two models predicting pregnancy leading to live birth among untreated subfertile couples. *Hum.Reprod.* 2005 Jun;20(6):1636-1641.

(186) McLachlan RI, Yazdani A, Kovacs G, Howlett D. Management of the infertile couple. *Aust.Fam.Physician* 2005 Mar;34(3):111-3, 115-7.

(187) van der Steeg JW, Steures P, Hompes PG, Eijkemans MJ, van der Veen F, Mol BW. Investigation of the infertile couple: a basic fertility work-up performed within 12 months of trying to conceive generates costs and complications for no particular benefit. *Hum.Reprod.* 2005 Oct;20(10):2672-2674.

(188) Oei SG, Helmerhorst FM, Bloemenkamp KW, Hollants FA, Meerpoel DE, Keirse MJ. Effectiveness of the postcoital test: randomised controlled trial. *BMJ* 1998 Aug 22;317(7157):502-505.

(189) Esmailzadeh S, Faramarzi M. Endometrial thickness and pregnancy outcome after intrauterine insemination. *Fertil.Steril.* 2007 Aug;88(2):432-437.

(190) Stanford JB, Lemaire JC, Thurman PB. Women's interest in natural family planning. *J.Fam.Pract.* 1998 Jan;46(1):65-71.

**(191) Dunson DB, Sinai I, Colombo B. The relationship between cervical secretions and the daily probabilities of pregnancy: effectiveness of the TwoDay Algorithm. Hum.Reprod. 2001 Nov;16(11):2278-2282.**

**(192) Bigelow JL, Dunson DB, Stanford JB, Ecochard R, Gnoth C, Colombo B. Mucus observations in the fertile window: a better predictor of conception than timing of intercourse. Hum.Reprod. 2004 Apr;19(4):889-892.**

**(193) Scarpa B, Dunson DB, Colombo B. Cervical mucus secretions on the day of intercourse: an accurate marker of highly fertile days. Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol. 2006 Mar 1;125(1):72-78.**

**(194) Abou-Setta AM, Mansour RT, Al-Inany HG, Aboulghar MA, Kamal A, Aboulghar MA, et al. Intrauterine insemination catheters for assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. Hum.Reprod. 2006 Aug;21(8):1961-1967.**

**Lo importante es  
no cesar de hacerse preguntas.**

***Albert Einstein***



**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA**

**TESIS DOCTORAL**

**PERFIL DE LAS GESTANTES EN LA  
UNIDAD DE REPRODUCCIÓN**

**Ana Gaitero Martínez**

**MADRID, 2008**

**DIRECTORES:**  
**Profesor Don Enrique Iglesias Goy**  
**Profesor Don Manuel Tasende Areosa**



*A mis padres y hermano,*

*a Pablo,*

*por su apoyo incondicional.*

## **AGRADECIMIENTOS:**

Al Dr. Enrique Iglesias, por estar siempre disponible, aceptar la dirección de esta tesis, animarme en los momentos de mayor desesperación, escucharme, aconsejarme siempre y confiar en mí.

Al Dr. Manuel Tasende, por ofrecerme la oportunidad de llevar a cabo este estudio. Sin su trabajo diario, y su forma de ser, no hubiera sido posible.

A la Dra. Reyes de la Cuesta, por su colaboración, paciencia y apoyo desde el principio hasta el final, gracias por insistir.

Al Dr. Fernando García, por su generosidad e interés, por ayudarme a ver la luz al final del túnel y animarme a seguir.

A Marga e Isabel, de la Sección de Informática y Estadística, por su gran ayuda con la realización de la base de datos y el análisis estadístico, por preocuparse por el trabajo y facilitarlo, por el magnífico trato recibido.

A Marian, del Servicio de Archivo, por su colaboración desinteresada y por su aportación tan necesaria.

A Viqui, siempre amable y disponible, siempre dispuesta a ayudar.

A Mar, Ester, Fernando, Inés, Cristina, Manolo, Chema, M. José, Yolanda, Helena, Roberto y Esperanza por ser primero maestros y ahora compañeros.

A mis cómplices y colegas, Paco, Miguel, Fátima, Elisa y Ricardo: Gracias por estar siempre.

Al Servicio de Ginecología del Hospital Universitario de Puerta de Hierro y del Hospital de La Paz, gracias por contribuir a mi formación como especialista y mucho más.

A Pablo, mi mayor crítico y mi mejor apoyo,

A MI FAMILIA, por todo

**GRACIAS**

## RESUMEN

### PERFIL DE LAS GESTANTES EN LA UNIDAD DE REPRODUCCIÓN:

**INTRODUCCIÓN:** La esterilidad se define como la incapacidad de concebir después de un año de relaciones sexuales sin protección anticonceptiva (OMS). Aunque se acepta que la prevalencia global no ha variado, existe un aumento en la demanda de técnicas de Reproducción Asistida. Es importante establecer el tratamiento adecuado según las características individuales de cada pareja para elegir la mejor opción, la más sencilla, segura y efectiva.

**OBJETIVOS, MATERIAL Y MÉTODOS:** Análisis de 288 parejas que han conseguido gestación en la Unidad de Reproducción del Hospital Puerta de Hierro. 1) Análisis descriptivo. 2) Estudio caso-control. 3) Estudio de cohortes. 4) Estudio cruzado de casos.

**RESULTADOS:** No se encuentran diferencias entre las parejas que obtienen embarazo y la población subfétil o la población general. La edad de la mujer, la duración de la esterilidad mayor de 2 años (OR 2,71, 95% CI 1,63-4,49), los estudios previos de esterilidad (OR 1,78, 95% CI 1,01-3,11) y los niveles de FSH basal de 6 pg/ml o mayores (OR 2,35, 95% CI 1,47-3,74) están asociados a un descenso de la probabilidad de gestación. Además, los factores asociados a una mayor probabilidad de gestación espontánea son: la duración de la esterilidad menor a 24 meses, (OR 2,23, 95% CI 0,97-5,08), los niveles de FSH basal de 5 pg/ml o menos (OR 2,18, 95% CI 0,98-4,86), y un resultado normal del test postcoital (OR 3,55, 95% CI 1,0-12,6). En el estudio cruzado de casos, solo las características del moco el día de la IAC son predictoras de embarazo.

**CONCLUSIONES:** Después de un estudio completo de esterilidad, a las parejas de la Unidad de Reproducción, sin esperanzas de obtener gestación espontánea, se les debe recordar su probabilidad de embarazo independiente de tratamiento para elegir la mejor opción terapéutica. Los factores a tener en cuenta son: la edad de la mujer, la duración de la esterilidad, la existencia de estudios previos de esterilidad, las gestaciones previas, el valor de la FSH basal y el resultado del TPC.

DeCS: Esterilidad/ Factores predictores/ Toma de decisión/ Inseminación intrauterina

## **PREGNANTS' PROFILE IN THE FERTILITY UNIT:**

**INTRODUCTION:** Infertility is defined as the failure by a couple to conceive after 12 months or more of regular coitus without using contraception (WHO). Although there has been no change in prevalence, there is an increase in demand for assisted reproductive techniques. It is important to establish the most appropriate treatment for each couple based on their own personal characteristics in order to choose the best option for them: the simplest, safest and most effective.

**STUDY OBJECTIVES, MATERIAL AND METHODS:** Analysis of 288 couples who get an ongoing pregnancy in the Hospital Puerta de Hierro's Fertility Unit. 1) Descriptive analysis. 2) Case-control study. 3) Cohort study. 4) Case-crossover study.

**RESULTS:** No differences founded between couples who get an ongoing pregnancy and subfertile couples or healthy couples. Woman's age, duration of subfertility for more than 24 months (OR 2,71, 95% CI 1,63 to 4,49), previous investigations about sterility (OR 1,78, 95% CI 1,01 to 3,11) and the basal FSH levels of 6 pg/ml or higher (OR 2,35, 95% CI 1,47 to 3,74) are factors associated with a decreased probability of pregnancy. Moreover, factors associated with an increase of spontaneous pregnancy are the duration of infertility for less than 24 months (OR 2,23, 95% CI 0,97 to 5,08), basal FSH levels of 5 pg/ml or small (OR 2,18, 95% CI 0,98 to 4,86), and a normal post-coital test (OR 3,55, 95% CI 1,0 to 12,6). In the case-crossover study, only the mucus quality on the day of the IAC is a predictor factor of pregnancy.

**CONCLUSIONS:** After a complete infertility evaluation, couples in the fertility unit who often believe there is no hope for spontaneous conception should be advised of their probabilities of pregnancy with no treatment in order to choose the best course of treatment. Factors that should be taken into consideration include the age of the woman, the length of the infertility period, previous sterility studies, previous pregnancies, basal FSH levels and the result of the post-coital test.

Key words: Infertility/ Predicting factors/ Clinical decision making/ Intrauterine insemination

# ÍNDICE

---

# ÍNDICE

	<i><b>Página</b></i>
<b>- CAPÍTULO 1:</b>	
<b>INTRODUCCIÓN</b>	1
1.1- Antecedentes, epidemiología y estado actual	2
1.2- Parejas en la Unidad de Reproducción	6
1.3- Técnicas de Reproducción Asistida	9
1.4- Tipos de estudios en Medicina de la Reproducción	20
<b>- CAPÍTULO 2:</b>	
<b>JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO</b>	24
<b>- CAPÍTULO 3:</b>	
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	28
3.1    Diseño	29
3.2    Sujetos y período de estudio	29
3.3    Criterios de inclusión	31
3.4    Criterios de exclusión	32
3.5    Tipos de embarazo	32
3.6    Realización de pruebas complementarias	33
3.7    Preparación de la muestra de semen	34
3.8    Pautas de tratamiento utilizadas para la obtención de gestación	36
3.9    Técnica de inseminación intrauterina	38
3.10   Diagnóstico de gestación	39
3.11   Recogida de datos	39
3.12   Medidas: Variables de resultados	45
3.13   Análisis estadístico y elaboración de la tesis.	51

	<i><b>Página</b></i>
<b>- CAPÍTULO 4:</b>	
<b>RESULTADOS</b>	56
<b>4.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA</b>	57
4.1.1 Resultados de la muestra total de embarazos	57
4.1.2 Resultados de la muestra total de ciclos	70
4.1.3 Resultados de la muestra de embarazos conseguidos tras coito dirigido	74
4.1.4 Resultados de la muestra de embarazos conseguidos tras el ciclo de descanso	79
4.1.5 Resultados de la muestra de embarazos conseguidos tras IAC	84
4.1.6 Resultados de la muestra de embarazos espontáneos	89
4.1.7 Resultados de la muestra de embarazos conseguidos durante el estudio de infertilidad	92
4.1.8 Resultados de la muestra de embarazos conseguidos tras cirugía	95
4.1.9 Resultados de la muestra de embarazos conseguidos tras tratamiento médico	99
<b>4.2 ESTUDIO CASO CONTROL</b>	103
<b>4.3 COMPARACIÓN DE VARIABLES</b>	106
4.3.1 Comparación de variables entre todos los tipos de embarazo	106
4.3.2 Comparación de variables según la actitud médica	113
<b>4.4 PROTOCOLO DE ACTUACIÓN</b>	117
<b>4.5 ESTUDIO CRUZADO DE CASOS</b>	119

	<i><b>Página</b></i>
<b>-CAPÍTULO 5:</b>	
<b>DISCUSIÓN</b>	124
5.1 DISCUSIÓN DEL MATERIAL Y MÉTODOS	125
5.2 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	134
<b>- CAPÍTULO 6:</b>	
<b>CONCLUSIONES</b>	162
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	165



# ÍNDICE DE FIGURAS

	<i><b>Página</b></i>
Figura 1. Formulario de recogida de datos: Datos epidemiológicos e Historia Clínica	40
Figura 2. Formulario de recogida de datos: Antecedentes ginecológicos y pruebas complementarias.	41
Figura 3. Formulario de recogida de datos: Pruebas complementarias y diagnóstico.	42
Figura 4. Formulario de recogida de datos: Ciclo ovárico, tratamiento y actitud.	43
Figura 5. Formulario de recogida de datos: Datos de la IAC y gestación.	44
Figura 6. Procedencia de las parejas	58
Figura 7. Nacionalidad de las pacientes	58
Figura 8. Tipo de esterilidad	59
Figura 9. Histerosalpingografías realizadas	62
Figura 10. Histerosalpingografías patológicas	62
Figura 11. Seminogramas patológicos	63
Figura 12. REM	63
Figura 13. TPC	64
Figura 14. Primer diagnóstico	64
Figura 15. Segundo diagnóstico	65
Figura 16. Número de ciclos necesarios para el primer embarazo	66
Figura 17. Porcentaje acumulado de embarazos según ciclos realizados	67
Figura 18. Número de ciclos necesarios para el 2º embarazo	67

	<b><i>Página</i></b>
Figura 19. Tipo de embarazo conseguido según número de embriones	68
Figura 20. Tipo de embarazo conseguido según TRA	69
Figura 21. Modo de obtención del primer embarazo	69
Figura 22. Conducta tras los ciclos de estimulación ovárica	71
Figura 23. Pautas de tratamiento	72
Figura 24. Administración de HCG	72
Figura 25. REM	73
Figura 26. COITO DIRIGIDO: Edad de pacientes	74
Figura 27. COITO DIRIGIDO: Tipos de esterilidad	75
Figura 28. COITO DIRIGIDO: Primer diagnóstico	77
Figura 29. COITO DIRIGIDO: Segundo diagnóstico	77
Figura 30. COITO DIRIGIDO: Número de ciclos necesarios para el primer embarazo	78
Figura 31. CICLO DE DESCANSO: Edad de pacientes	79
Figura 32. CICLO DE DESCANSO: Tipos de esterilidad	80
Figura 33. CICLO DE DESCANSO: Primer diagnóstico	82
Figura 34. CICLO DE DESCANSO: Segundo diagnóstico	82
Figura 35. CICLO DE DESCANSO: Número de ciclos necesarios para el primer embarazo	83
Figura 36. IAC: Edad de pacientes	84
Figura 37. IAC: Tipos de esterilidad	85
Figura 38. IAC: Primer diagnóstico	87
Figura 39. IAC: Segundo diagnóstico	87
Figura 40. IAC: Número de ciclos necesarios para el primer embarazo	88

	<b><i>Página</i></b>
Figura 41. GESTACIÓN ESPONTÁNEA: Edad de pacientes	89
Figura 42. GESTACIÓN ESPONTÁNEA: Tipos de esterilidad	90
Figura 43. GESTACIÓN TRAS ESTUDIO: Edad de pacientes	92
Figura 44. GESTACIÓN TRAS ESTUDIO: Tipos de esterilidad	93
Figura 45. GESTACIÓN TRAS ESTUDIO: Primer diagnóstico	94
Figura 46. GESTACIÓN TRAS CIRUGÍA: Edad de pacientes	96
Figura 47. GESTACIÓN TRAS CIRUGÍA: Tipos de esterilidad	96
Figura 48. GESTACIÓN TRAS CIRUGÍA: Primer diagnóstico	98
Figura 49. GESTACIÓN TRAS TRATAMIENTO MÉDICO: Edad de pacientes	99
Figura 50. GESTACIÓN TRAS TRATAMIENTO MÉDICO: Tipos de esterilidad	100
Figura 51. GESTACIÓN TRAS TRATAMIENTO MÉDICO: Primer diagnóstico	102
Figura 52. Duración de la esterilidad según tipo de embarazo	109
Figura 53. Edad de las pacientes según tipo de embarazo	110
Figura 54. Histerosalpingografía según tipo de embarazo	110
Figura 55. REM según tipo de embarazo	111
Figura 56. Diagnósticos según tipo de embarazo	111
Figura 57. Protocolo de actuación	118
Figura 58. Estudio cruzado de casos: Diagnósticos	119

## ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS

*Página*

Tabla 1.1 Comparación no embarazo-embarazo: Datos epidemiológicos	103
Tabla 1.2 Comparación no embarazo-embarazo: Antecedentes obstétricos y pruebas complementarias	104
Tabla 1.3 Modelo de regresión logística predictor de embarazo	105
Tabla 2. Diferencias entre todos los grupos	107
Tabla 3. VARIABLE: Duración de la esterilidad	108
Tabla 4. VARIABLE: Gestaciones previas	108
Tabla 5. VARIABLE: Partos previos	109
Tabla 6. Datos epidemiológicos según actitud médica	114
Tabla 7. Antecedentes personales según actitud médica	114
Tabla 8. Pruebas complementarias según actitud médica	115
Tabla 9. Modelo de regresión logística predictor de embarazo tras actitud expectante	116
Tabla 10. Estudio cruzado de casos y tratamiento	120
Tabla 11. Estudio cruzado de casos: Pruebas complementarias	121
Tabla 12. Estudio cruzado de casos: Características de la IAC	121
Tabla 13. Estudio cruzado de casos: Factor tubárico	122
Tabla 14. Estudio cruzado de casos: Factor masculino	122
Tabla 15. Estudio cruzado de casos: Factor ovulatorio	123
Tabla 16. Estudio cruzado de casos: Factor cervical	123

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

AF Antecedentes familiares

AP Antecedentes personales

CD Coito dirigido

DE Desviación estándar

ECO Ecografía ginecológica

FIV Fecundación in Vitro

GIFT Transferencia intratubárica de gametos

HSG Histerosalpingografía

IAC Inseminación Intrauterina Conyugal

IAD Inseminación Artificial con semen de donante

ICSI Microinyección Espermática Intracitoplasmática

IMC Índice de Masa Corporal

INE Instituto Nacional De Estadística

LES Lupus eritematoso sistémico

NHC Número de Historia Clínica

OMS Organización Mundial de la Salud

REM Test de Recuperación Espermática

SNS Sistema Nacional de Salud

TBC Tuberculosis

TPC Test postcoital

TRA Técnicas de Reproducción Asistida

SEF Sociedad Española de Fertilidad

SOP Síndrome de ovario poliquístico

UI Unidades Internacionales

ZIFT Transferencia intratubárica de cigotos