



Guía para el Estudio y Tratamiento de la Infertilidad

Programa Nacional Salud de la Mujer - 2015

Subsecretaría de Salud Pública
División Prevención y Control de Enfermedades
Departamento de Ciclo Vital

Ministerio de Salud. Guía para el Estudio y Tratamiento de la Infertilidad.

Santiago MINSAL 2015

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total y parcialmente para fines de difusión y capacitación. Prohibida su venta.

1ª edición y publicación 2015.

Resolución Exenta N° 241 / 27.05.2015

ISBN: 978-956-348-075-7

ÍNDICE

I. DESARROLLO DE LA GUÍA	5
1. Elaboración del documento	5
2. Colaboradores (as)	5
3. Edición y responsabilidad técnica	6
II. INTRODUCCIÓN	7
1. Descripción y antecedentes	7
2. Prevalencia y magnitud de la Infertilidad	8
3. Alcance de la guía	10
III. OBJETIVOS DE LA GUÍA	11
IV. RECOMENDACIONES PARA EL NIVEL PRIMARIO	12
1. Promoción para la salud	12
2. Pesquisa de la enfermedad	13
3. Pesquisa y tratamiento de co-morbilidades según normas	13
4. Derivación oportuna de casos a niveles de mayor complejidad	13
5. Evaluar el impacto de la Infertilidad en la calidad de vida de la pareja	13
6. Recomendaciones claves	13
V. RECOMENDACIONES PARA EL NIVEL SECUNDARIO	17
1. Evaluación anatómica de útero y ovarios	18
2. Evaluación de la función ovárica	19
3. Evaluación de la reserva ovárica (RO)	19
4. Evaluación anatómica de las Trompas de Falopio	20
5. Evaluación del factor masculino	21
6. Recomendaciones para el nivel secundario: estudio y tratamiento de la pareja infértil en base a un modelo de resolución de problemas	22
VI. RECOMENDACIONES PARA EL DESARROLLO DE CIRUGÍA GINECOLÓGICA MÍNIMAMENTE INVASIVA EN PACIENTES INFÉRTILES	24
1. Implementación y desarrollo de Laparoscopia Ginecológica	24
2. Implementación y desarrollo de la Histeroscopia	26
3. Microcirugía tubaria	26
4. Recomendaciones	27

VII. RECOMENDACIONES PARA REALIZAR TERAPIAS DE REPRODUCCIÓN MÉDICAMENTE ASISTIDA DE BAJA COMPLEJIDAD: (EOC/IA)	30
1. Estudio previo a la IA	30
2. Indicaciones de la IA	30
3. Factores Pronósticos	31
VIII. PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO	32
Recomendaciones para realizar Terapias de Reproducción Médicamente Asistida de Baja Complejidad: (EOC/IA)	36
IX. RECOMENDACIONES PARA REALIZAR TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA (ALTA COMPLEJIDAD)	41
1. Fecundación in vitro (FIV)	41
2. Criopreservación	46
3. Resultados en Fertilización Asistida en Chile y Latinoamérica	48
4. Recomendaciones	53
X. RESUMEN EJECUTIVO Y RECOMENDACIONES CLAVE PARA EL ESTUDIO Y TRATAMIENTO DE LA PAREJA INFÉRIL	56
XI. IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA	57
XII. ANEXOS	58
Anexo 1: Niveles de Evidencia y Grados de Recomendación	59
Anexo 2: Criterios para la derivación directa al nivel terciario	62
Anexo 3: Cuestionario de calidad de vida en Infertilidad: FERTIQOL	62
Anexo 4: Exposiciones laborales relacionadas a disfunciones Reproductivas: Infertilidad	63
Anexo 5: "CHECK LIST" para el diagnóstico de Infertilidad	68
Anexo 6: Estructura de la Red Asistencial en Infertilidad	69
Anexo 7: Endometriosis e Infertilidad.	70
Anexo 8: Miomas e Infertilidad	78
Anexo 9: Centro diagnóstico terapéutico de la pareja infértil de alta complejidad (FIV/ICSI)	81
Anexo 10: Fases de las Técnicas de Reproducción Asistida: FIV e ICSI	83
Anexo 11: "Glosario de abreviaturas y terminología"	90

I. DESARROLLO DE LA GUÍA

1. Elaboración del documento

- 1 Fernando Zegers Hochschild, Médico Miembro del Reproductive Medicine Committee, Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia, RMC/FIGO. Miembro de la Unidad de Medicina Reproductiva Clínica las Condes. Director del Programa de Ética y Políticas Públicas en Reproducción Humana. Universidad Diego Portales.
- 2 Cristián Campos Velásquez, Médico Gineco Obstetra Hospital Regional de Concepción.
- 3 Pablo Céspedes Pino, Ginecólogo, especialista en Medicina Reproductiva. Director del Programa de Fertilización Asistida, Unidad de Reproducción IDIMI. Universidad de Chile. Hospital San Borja. Miembro de Directiva de la Sociedad Chilena de Medicina Reproductiva (SOCMER).
- 4 Verónica Chamy, Médico Gineco Obstetra Hospital Carlos Van Buren.
- 5 Luigi Devoto Canessa, Médico Hospital San Borja IDIMI Universidad de Chile.
- 6 Javier Escalona Mondaca, Hospital San Juan de Dios de La Serena. Sub – especialidad de Medicina Reproductiva e infertilidad.
- 7 Ricardo Pommer Tellez, Médico Gineco Obstetra. Especialista en Medicina Reproductiva, Clínica Monteblanco, Santiago.

2. Colaboradores (as)

- 8 Solange Burgos Estrada, Matrona Unidad Salud de la Mujer Dpto. GES y Redes de Alta Complejidad. División de Gestión de la Red Asistencial. Ministerio de Salud.
- 9 Marco Clavero Pérez. Médico Gineco obstetra. Jefe Servicio Obstetricia y Ginecología Hospital San José.
- 10 Rodrigo Liberona. Representante Queremos Ser Padres.
- 11 Miriam Gonzalez Opazo. Matrona Programa Nacional Salud de la Mujer. Departamento Ciclo Vital. División Prevención y Control de Enfermedades. Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud.
- 12 Eghon Guzmán Bustamante. Médico Gineco obstetra. Hospital Sótero del Río.
- 13 Jessica Hermosilla, Matrona Encargada del Programa Salud de la Mujer. Servicio Salud Valparaíso – San Antonio.
- 14 Mario Paublo Montenegro. Médico Gineco obstetra. Jefe Servicio Obstetricia y Ginecología Hospital San Juan De Dios.
- 15 Patricia Ramírez, Presidenta Queremos Ser Padres.
- 16 Omar Sandoval, Médico Subdirector Área de la Mujer Centro Asistencial Sótero del Río.

3. Edición y responsabilidad técnica:

Edición y responsabilidad técnica: División Prevención y Control de Enfermedades. Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud.

Dr. Pedro Crocco Ábalos Jefe División Prevención y Control de Enfermedades. . Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud.

Dra. Paz Robledo Hoecker. Jefa Departamento Ciclo Vital. División Prevención y Control de Enfermedades. Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud.

Dra. Paulina Troncoso Espinoza. Encargada Programa Nacional Salud de la Mujer. Departamento Ciclo Vital. División Prevención y Control de Enfermedades. Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud.

Isabel M. Pacheco Matte. Matrona Asesora Gabinete Subsecretaría de Salud Pública.

Miriam González Opazo. Matrona. Programa Nacional Salud de la Mujer. Departamento Ciclo Vital. División Prevención y Control de Enfermedades. Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud.

II. INTRODUCCIÓN

1. Descripción y antecedentes

En los últimos años, a nivel internacional, se ha ido incorporando progresivamente el concepto de Salud Sexual y Reproductiva (SSR), desarrollado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), aprobado en la Conferencia Internacional sobre Población y el Desarrollo (El Cairo 1994), y ratificado posteriormente en sucesivos eventos internacionales. ⁽¹⁾

La Organización Mundial de la Salud (OMS), define salud sexual y reproductiva como una condición de bienestar físico, mental y social en los aspectos relativos al sistema reproductivo en todas las etapas de la vida. Implica que las personas puedan tener una vida sexual satisfactoria y segura, que tengan la capacidad de tener hijos, la libertad de decidir si quieren tenerlos, cuándo y con qué frecuencia. En esta última condición está implícito el derecho de hombres y mujeres de estar informados y tener acceso a métodos de regulación de la fertilidad que sean seguros, eficaces, asequibles y aceptables y, también, el derecho a acceder a servicios de salud adecuados que permitan a la mujer llevar a término su embarazo y tener un parto de forma segura.

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

Para responder a las necesidades en los diferentes períodos de la vida, los centros que imparten programas de educación y servicios en salud sexual y reproductiva deben incluir la prevención, el tratamiento y apoyo a las personas con infertilidad y con otras formas de discapacidad reproductiva.

Este documento pretende establecer recomendaciones de acciones preventivas, diagnósticas, terapéuticas y definir un modelo de atención de la Red Asistencial, para enfrentar la Infertilidad y otras formas de discapacidad reproductiva, con el objetivo de lograr una implementación gradual de este modelo. Este documento permitirá a los Servicios de Salud hacer un diagnóstico local e iniciar el proceso de implementación y establecer una coordinación que ponga en contacto a las personas infértiles y con otras formas de discapacidad reproductiva con el equipo de salud y los tratamientos seguros y efectivos.

Desde 1992, el sistema de salud pública financia a través de un convenio suscrito entre la Universidad de Chile, el Servicio de Salud Metropolitano Central y el Instituto de Investigaciones Materno-Infantil (IDIMI) tratamientos de alta complejidad. Desde el año 2004 se suscribe convenio en los Servicios de Salud Valparaíso-San Antonio y Viña del Mar así como también en Concepción y Talcahuano. Este convenio incorpora las técnicas de Fertilización in vitro (FIV) Inyección Intracitoplasmática de Espermios (ICSI) Y Criopreservación de pronúcleos (PN) y Embriones.

Definición de Infertilidad

En 2009 la OMS, junto con un conglomerado de organizaciones internacionales, reconoce a la Infertilidad como “una enfermedad del Sistema Reproductivo definida como la incapacidad de lograr un embarazo clínico después de 12 meses o más de relaciones sexuales no protegidas.” ^(2,3) Esta decisión se basa en sus múltiples efectos en las personas que la padecen, así como en su núcleo familiar, so-

cial y laboral. Estudios psicosociales demuestran que el estrés y la angustia generada por la infertilidad es sólo comparable a vivir con cáncer o SIDA. Para muchos/as, la infertilidad genera un estigma que produce aislamiento, desesperanza y fractura las relaciones de pareja.

Antecedentes

Se ha correlacionado el impacto en la calidad de vida de las mujeres infértiles con el acceso y calidad de la atención recibida. En los países desarrollados con cobertura total de esta enfermedad, el miedo y estrés que vive la pareja es rápidamente contenido al iniciarse el estudio y tratamiento. Sin este factor protector se observan niveles crecientes de sufrimiento, aislamiento e incluso violencia. En casos extremos se producen enfermedades con riesgo vital y muerte. ⁽⁴⁾

Un enfoque integral de los problemas de Salud Sexual y Reproductiva (SSR) de una población debe considerar tanto la provisión de modernas y seguras tecnologías anticonceptivas como el estudio y tratamiento de la infertilidad y de otras formas de discapacidad reproductiva, siendo la equidad un principio básico para garantizar el derecho a la SSR. Sin embargo, en Chile existe un desbalance entre un acceso universal a Planificación Familiar y un acceso limitado a la atención especializada de las personas infértiles o con discapacidad reproductiva.

Existen fortalezas en el Sistema Público de Salud, respecto a la capacidad instalada de recursos humanos y físicos de los establecimientos del Ministerio de Salud, destacando el concepto de Red Asistencial para dar estructura a un modelo de atención que deposita su confianza en la calidad humana y técnica de los profesionales de la salud.

El Modelo de Red Asistencial para la atención de personas que consultan por problemas de fertilidad y otras discapacidades reproductivas, requiere la formación de médicos y matronas (es) para enfrentar esta problemática. Esta estrategia es la más rápida y costo-eficiente, para optimizar los esfuerzos de los especialistas que trabajan en Medicina Reproductiva.

Los profesionales médicos y matronas (es) con formación en Medicina Reproductiva, deben incorporarse en el nivel secundario, trabajar en forma coordinada con el nivel terciario, aportando a la formación, normalización y funcionamiento de policlínicos de infertilidad y unidades de medicina reproductiva.

2. Prevalencia y magnitud de la Infertilidad

La Infertilidad es un problema de salud importante, observándose un aumento progresivo de su prevalencia, por diversos factores entre los que destaca la postergación del primer embarazo. ⁽⁵⁾

A nivel internacional, se estima que su prevalencia alcanza a un 10-15 % de las parejas: ^(6,7) un 40 a 45% de los casos aproximadamente afecta a mujeres; un 35% a 40% a hombres y, en un 20 a 30% casos, a ambos miembros de la pareja. ^(8,11)

En la población general, se ha estimado que el 85% de las parejas habrá concebido al cabo de un año de actividad sexual regular no protegida. Esta posibilidad acumulada aumenta a 92% al cabo de 24 meses y a 93% al cabo de 3 años. ^(7,12 y 13)

Un estudio realizado por el Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI), concluye que la infertilidad en Chile afecta al 10,4% de las mujeres en edad fértil al año de matrimonio; y que a los 8 años de matrimonio permanece infértil el 4% de las parejas. ⁽¹⁴⁾

Aplicando las tasas de prevalencia comunicadas en el estudio del IDIMI al total de mujeres chilenas en edad fértil (entre 15 y 44 años) que informa el INE en 2009 (3.957.257), se puede estimar que unas 411.554 mujeres, podrían presentar infertilidad y hasta 158.290 de ellas sufrirían una infertilidad de larga duración en su vida de pareja. Esto las puede llevar a solicitar servicios por infertilidad a lo largo de sus 30 años de vida reproductiva, requiriendo de intervenciones terapéuticas de complejidad variable que deben ser implementadas en cantidad y calidad acorde a la demanda proyectada.

Respecto a la Población Beneficiaria Fonasa 2011, las mujeres en edad fértil son 3.530.140, de las cuales según prevalencia estimada 10% (353.014 mujeres) presentará problemas de infertilidad al primer año de vida en pareja y un 4% (141.206 mujeres) a los 8 años permanecerá infértil (Fuente: DEIS MINSAL).

Según los registros de la Red Latinoamericana de Reproducción Asistida (REDLARA) el año 2009 se realizaron en Chile, 1917 Terapias de alta complejidad (2,3,15). Considerando sólo la población de mujeres entre 25 y 40 años (1.810.742 mujeres) se estimó que, asumiendo una prevalencia de la enfermedad de un 10% y un requerimiento de TRA de alta complejidad del 30%, estos cubrieron menos del 3,5% de los requerimientos teóricos de estas terapias (54.322).

Referencias

1. Naciones Unidas. Informe de la Conferencia Internacional sobre la Población y el Desarrollo, El Cairo, 5 a 13 de septiembre de 1994. Naciones Unidas, Nueva York, 1995.
2. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, et al.; International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology; World Health Organization. (2009a) "International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009". Human Reprod 2009; 24(11):2683-7.
3. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, et al.; International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology; World Health Organization. (2009b) "International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009". Fertil Steril 2009; 92(5):1520-1524.
4. Willem Ombelet. Infertility and the provision of infertility medical services in developing countries. Human Reproduction Update 2008, 14(6): 605-621.
5. Schmidt L, Sobotka T, Bentzen J.G., et al. and on behalf of the ESHRE Reproduction and Society Task Force. Demographic and medical consequences of the postponement of parenthood. Hum Reprod Update 2012, 18(1): 29-43
6. World Health Organization: Report of the meeting on the prevention of infertility at the primary health care level. WHO, Geneva 1983, WHO/MCH/1984.
7. Te Velde ER, Eijkemans R, Habbema HDF. Variation in couple fecundity and time to pregnancy, an essential concept in human reproduction. Lancet 2000;355:1928-9.
8. Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, et al. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. Br Med J (Clin Res Ed). 1985 Dec 14;291(6510):1693-7.
9. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). Hum Reprod 1991;6:811-816.

10. Wilkes S, Chinn DJ, Murdoch A, Rubin G. Epidemiology and management of infertility: a population-based study in UK primary care. *Fam Pract.* 2009 Aug;26(4):269–74.
11. Miyamoto T, Tsujimura A, Miyagawa Y, Koh E, Namiki M, Sengoku K. Male Infertility and Its Causes in Human. *Adv Urol.* 2012; 2012: 384520.
12. Bongaarts J. A method for the estimation of fecundability. *Demography* 1975;12:645–60.
13. Maruani P, Schwartz D. Sterility and fecundability estimation. *J Theor Biol* 1983;105:211–9.
14. Fuentes A., Devoto L. Infertility after 8 years of marriage: a pilot study. *Hum Reprod* 1994, 9 (2):273–278).
15. Zegers-Hochschild F, Schwarze J, Crosby J, Borges De Souza M. Twenty years of Assisted Reproductive Technology (ART) in Latin America. *Jornal Brasileiro de Reprodução Assitada* 2011,15 (2): 19–30

3. Alcance de la guía

La presente Guía, se refiere al Estudio y Tratamiento de las personas que consultan por problemas de fertilidad y otras discapacidades reproductivas en los distintos Niveles de Atención del Sistema Nacional de Salud Público y Privado.

Usuarios de la Guía

Está orientada a profesionales responsables de la atención de las parejas que sufren infertilidad y otras formas de discapacidad reproductiva. Ellos son: Médicos Generales, Matronas y Matrones, Nutricionistas, Técnicos Médicos, Psicólogos (as), Médicos especialistas en Ginecología y Obstetricia, Sub-especialidades en Medicina Reproductiva y Cirugía Endoscópica, Urólogos Generales, Andrólogos, Endocrinólogos y Biólogos.

Metodología

Esta guía ha sido elaborada por expertos, quienes seleccionaron tanto las bases de datos, como los tipos de publicaciones para respaldar la evidencia científica que apoya las recomendaciones de este documento.

La clasificación de las recomendaciones para los diferentes capítulos que aborda esta guía, están basadas en la tabla elaborada por el Ministerio de Salud (ver anexo N° 1).

Validación de la Guía

El objetivo de la validación de la guía, fue potenciar su aplicabilidad y utilización en la práctica clínica, a través de la consulta a profesionales nacionales, con reconocida experiencia clínica y gestión en servicios de salud.

III. OBJETIVOS DE LA GUÍA

1. Objetivo General

Establecer recomendaciones técnicas generales para el “Estudio y Tratamiento de la Infertilidad y otras discapacidades reproductivas”, orientadas a un óptimo funcionamiento de cada Nivel de Atención de la Red Asistencial, según su capacidad resolutive.

2. Objetivos Específicos

- 2.1 Entregar recomendaciones en promoción de la salud, prevención primaria y secundaria de la infertilidad .
- 2.2 Entregar recomendaciones sobre pesquisa, diagnóstico y manejo terapéutico de la infertilidad y otras formas de discapacidad reproductiva.
- 2.3 Establecer criterios de derivación entre centros de distinta complejidad y capacidad resolutive.
- 2.4 Apoyar decisiones clínicas en circunstancias específicas.
- 2.5 Fomentar la educación continua y la docencia.
- 2.6 Establecer un modelo de atención en la Red Asistencial a ser implementado en forma gradual en el país.

Para el logro de esos objetivos es esencial contar con un marco regulatorio, siendo este uno de los objetivos fundamentales de ésta guía.

IV. RECOMENDACIONES PARA EL NIVEL PRIMARIO

El nivel primario está representado por consultorios urbanos, (CECOF), consultorios rurales y los centros de salud familiar (CESFAM). Si bien atienden baja complejidad, su importancia es central, pues da acceso a la población beneficiaria, siendo la base de la Red Asistencial.

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

Funciones del Nivel Primario:

- Promoción para la salud.
- Pesquisa de la enfermedad.
- Pesquisa y tratamiento de comorbilidades según normas.
- Derivación oportuna de casos a niveles de mayor complejidad.
- Evaluar el impacto de la Infertilidad en la calidad de vida de la pareja.

1. Promoción para la salud.

El establecimiento de atención primaria debe promover actividades educativas y sociales en el centro de salud y en la comunidad, centradas en la promoción de la salud sexual y reproductiva. Se pretende entregar a la comunidad información que le permita tomar decisiones informadas sobre su proyecto de vida y plan de familia, elementos de autocuidado en SSR y cercanía para consultar en forma temprana en este nivel.

La promoción de la salud reproductiva debe considerar al menos 4 elementos:

- a. Postergación de la Maternidad:** Las posibilidades de concebir son inversamente proporcionales a la edad de la mujer, especialmente a partir de los 35 años. Las mujeres en edad fértil deben recibir consejería sobre el potencial impacto que conlleva el posponer el embarazo sobre la fertilidad.
- b. Infecciones de Transmisión sexual:** Tienen un alto impacto en la salud reproductiva de quienes las presentan, afectando el transporte de gametos y embriones por el tracto reproductivo. Esto es especialmente válido en la mujer, ya que la mayoría de las ITS cursan en forma asintomática. Los usuarios de la APS deben recibir consejería sobre el potencial impacto que conllevan las ITS sobre la fertilidad. Se deben promover políticas de sexo seguro y pesquisa de ITS, especialmente clamidia tracomatis y Gonorrea.
- c. Obesidad:** Es un problema de salud creciente asociada a comorbilidad y a un incremento en la mortalidad. A pesar de que muchas mujeres obesas conservan la capacidad de concebir, se ha determinado que el incremento patológico de grasa corporal repercute en diversos aspectos del aparato reproductivo femenino. Las mujeres en edad fértil deben recibir consejería sobre el potencial impacto que tiene la obesidad sobre la fertilidad junto con un adecuado manejo de los trastornos nutricionales.
- d. Tabaquismo:** El consumo de tabaco impacta negativamente la fertilidad del hombre y de la mujer. Se debe apoyar activamente la suspensión del tabaco en las parejas que buscan fertilidad.

2. Pesquisa de la enfermedad.

El diagnóstico de infertilidad se hará según los estándares de la OMS, esto es: "enfermedad del Sistema Reproductivo definida como la incapacidad de lograr un embarazo clínico después de 12 meses o más de relaciones sexuales no protegidas." ^(1,2)

3. Pesquisa y tratamiento de co-morbilidades según normas.

La consulta por Infertilidad debe generar una respuesta integral del equipo de salud, de esta manera se pretende, además de un oportuno diagnóstico y derivación, la detección y manejo activo de co-morbilidades como: trastornos nutricionales, enfermedades crónicas, tabaquismo, abuso de alcohol y drogas, infecciones de transmisión sexual. Es una excelente oportunidad para reforzar las intervenciones de promoción de la Salud en estas áreas y promover el autocuidado. Las pacientes obesas deben ser derivadas con una baja de 5 a 10% del peso, respecto al inicio a control.

4. Derivación oportuna de casos a niveles de mayor complejidad.

En mayores de 35 años, después de 6 meses de relaciones sexuales no protegidas. Al momento de realizar la derivación, se debe analizar si hay elementos de mal pronóstico que justifiquen la interconsulta directa y prioritaria al nivel Terciario, de lo contrario se remiten las parejas al Nivel Secundario. Las directrices básicas para esta decisión se resumen en el Anexo 2.

5. Evaluar el impacto de la Infertilidad en la calidad de vida de la pareja.

Se recomienda aplicar el Cuestionario de Calidad de Vida en la Infertilidad conocido como FertiQoL, para evaluar a ambos miembros de la pareja. Si bien hay consenso en que a todas las parejas infértiles se les debe ofrecer ayuda psicológica, este instrumento puede ayudar a la detección de casos que requieren una intervención prioritaria. Para mejor conocimiento de este instrumento (ver Anexo 3). ⁽³⁾ Esta es una investigación psicosocial de enorme valor epidemiológico que nos retroalimentará y ayudará al diseño de políticas públicas y en la distribución de recursos.

6. Recomendaciones claves.

Las siguientes recomendaciones se han desarrollado para orientar las intervenciones del Nivel Primario. Los demás niveles deben conocer estas recomendaciones y reforzar su implementación.

Educación a la comunidad en el concepto de Salud Sexual y Reproductiva	C
Educación a la población en edad fértil en reconocer a la Infertilidad como una enfermedad del Sistema Reproductivo que corresponde a la incapacidad de lograr un embarazo después de doce meses o más de relaciones sexuales no protegidas.	C
Informar a la población que las medidas de prevención de las Enfermedades de Transmisión Sexual tienen la virtud, entre otros beneficios para su Salud Sexual y Reproductiva, de proteger su fertilidad.	A
Informar a las parejas con deseo reproductivo que el 85% de la población general concibe en el primer año, y de las que no, la mitad lo harán en el segundo (probabilidad acumulativa del 92%)	B
Informar a las parejas con deseo reproductivo que la fertilidad declina con la edad de la mujer. Esta disminución es muy significativa después de los 35 años.	A
Informar a las pacientes que el tabaquismo, activo o pasivo, probablemente reduce la fertilidad.	C
Informar a las pacientes que el tabaquismo está contraindicado en un futuro embarazo	B
Derivar directamente al Nivel Terciario a las parejas infértiles en que la edad de la mujer sea mayor a 35 años o tengan más de 3 años de infertilidad (Ver Anexo 2).	B
La mujer con IMC mayor de 29 debe ser informada de una mayor dificultad para concebir y mayor riesgo obstétrico si logra un embarazo.	A
La mujer con IMC > 29 debe ser informada de que el tratamiento multidisciplinario para bajar de peso es más eficiente y seguro que perder peso por su cuenta. Por lo anterior se debe ofrecer tratamiento.	B
La mujer con IMC mayor de 29 y anovulación debe ser informada de que la pérdida de peso está relacionada con una mejoría significativa de sus posibilidades de concebir.	B
La intervención nutricional se puede hacer extensiva a mujeres con IMC > 25 y menor a 19. Especialmente si presentan oligo-amenorrea.	B
Los varones deberían ser informados de que existe asociación entre el incremento de la temperatura escrotal y la reducción de la calidad seminal.	C
Informar a la comunidad que la falta de descenso testicular (testículo no descendido) puede afectar severamente la función testicular.	A
El tratamiento de la falta de descenso testicular es quirúrgico y se debe realizar entre los 6 a 12 meses de vida, o al momento del diagnóstico si este se hace en una etapa posterior.	B
Existe relación entre el tabaco y la reducción de la calidad seminal, por lo que parece apropiado recomendar su suspensión. Además se expone pasivamente a sus parejas.	C
Existe también relación entre el exceso de alcohol y una reducción de la calidad seminal, por lo que parece apropiado recomendar su reducción	C
La obesidad se asocia a una reducción de la calidad seminal, por lo que refuerza la indicación de una intervención nutricional. (La obesidad es una enfermedad y también un potente factor de riesgo en salud, su sola presencia justifica ofrecer una intervención multidisciplinaria)	C(A)
Se debe ofrecer apoyo psicológico a todas las parejas infértiles ya que esto mejora su calidad de vida.	C
El cuestionario FertiQol es una herramienta para conocer el impacto de la infertilidad en la calidad de vida de los hombres y mujeres que sufren esta enfermedad (ver Anexo 3).	B
La exposición laboral a diversas sustancias puede afectar la fertilidad en ambos sexos. Por lo tanto se debe investigar en forma activa en la anamnesis de las parejas evaluadas (Anexo IV).	B

Referencias

Definición de la Enfermedad:

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, et al.; International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology; World Health Organization. (2009a) "International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009". Human Reprod 2009; 24(11):2683-7.
2. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, et al.; International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology; World Health Organization. (2009b) "International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009". Fertil Steril 2009;92(5):1520-1524.

FertiQol:

3. Jacky Boivin, Janet Takefman, Andrea Braverman. The fertility quality of life (FertiQoL) tool: development and general psychometric properties. Human Reproduction, Vol.26, No.8 pp. 2084-2091, 2011

Edad y derivación:

4. Committee on Gynecologic Practice of American College of Obstetricians and Gynecologists; Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Age-related fertility decline: a committee opinion. Fertil Steril. 2008;90(3):486-7.

Peso e infertilidad femenina:

5. Rich-Edwards JW, Spiegelman D, Garland M, Hertzmark E, Hunter DJ, Colditz GA, Willett WC, Wand H, Manson JE. Physical activity, body mass index, and ovulatory disorder infertility. Epidemiology. 2002 Mar;13(2):184-90.
6. Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M, Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women. Hum Reprod Update. 2003; 9(4):359-72.
7. The Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Obesity and reproduction: an educational bulletin. Fertil Steril. 2008;90: S21-9.
8. Van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JD, Hompes PG, Burggraaff JM, Oosterhuis GJ, Bossuyt PM, van der Veen F and Mol BW. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. Hum Reprod 2008;23:324-328.
9. Koning AM, Kuchenbecker WK, Groen H, Hoek A, Land JA, Khan KS, Mol BW. Economic consequences of overweight and obesity in infertility: a framework for evaluating the costs and outcomes of fertility care. Hum Reprod Update. 2010; 16(3):246-54.

Infertilidad Masculina y factores ambientales en general:

10. Miyamoto T, Tsujimura A, Miyagawa Y, Koh E, Namiki M, Sengoku K. Male infertility and its causes in human. Adv Urol. 2012; 2012:384520.

Testículo no descendido e infertilidad masculina:

11. Lee PA, Coughlin MT. Leydig cell function after cryptorchidism: evidence of the beneficial result of early surgery. *J Urol.* 2002 Apr;167(4):1824-7.
12. Ritzén EM, Bergh A, Bjerknes R, Christiansen P, Cortes D, Haugen SE, Jörgensen N, Kollin C, Lindahl S, Läckgren G, Main KM, Nordenskjöld A, Rajpert-De Meyts E, Söder O, Taskinen S, Thorsson A, Thorup J, Toppari J, Virtanen H. Nordic consensus on treatment of undescended testes. *Acta Paediatr.* 2007 May;96(5):638-43.
13. Marchetti F, Bua J, Tornese G, Piras G, Toffol G, Ronfani L; the Italian Study Group on Undescended Testes (ISGUT). Management of cryptorchidism: a survey of clinical practice in Italy. *BMC Pediatr.* 2012 Jan 10;12(1):4.

Aumento temperatura escrotal y deterioro parámetros seminales:

14. Levine RJ, Mathew RM, Chenault CB, Brown MH, Hurtt ME, Bentley KS, Mohr KL, Working PK. Differences in the quality of semen in outdoor workers during summer and winter. *N Engl J Med.* 1990 Jul 5;323(1):12-6.

Obesidad e infertilidad masculina:

15. Hammoud AO, Wilde N, Gibson M, Parks A, Carrel DT, Meikle AW. Male obesity and alteration in sperm parameters. *Fertil Steril* 2008;90:2222-5
16. Hammoud AO, Gibson M, Peterson MC, Meikle AW, Carrell DT. Impact of male obesity on infertility: a critical review of the current literature. *Fertil Steril* 2008;90:897-904.

Tabaco y reproducción:

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

Alcohol y Fertilidad:

18. Muthusami KR, Chinnaswamy P. Effect of chronic alcoholism on male fertility hormones and semen quality. Fertil Steril. 2005;84(4):919-24.

V. RECOMENDACIONES PARA EL NIVEL SECUNDARIO

Estudio y tratamiento de la pareja infértil y personas con discapacidad reproductiva en base a un modelo de resolución de problemas.

El Nivel Secundario está representado por los Centros de Referencia en Salud (CRS) y los Consultorios Adosados de Especialidades (CAE/CDT) de Hospitales de alta y mediana complejidad.

En este nivel, se debe contar con una/un profesional matrona o matró n con entrenamiento en medicina reproductiva, para realizar la coordinación entre el nivel primario, secundario y terciario. La incorporación de este profesional, debe ser progresiva, según realidad de cada Servicio de Salud, priorizando en Hospitales de Mayor Complejidad. La derivación al nivel terciario de Alta Complejidad, debe realizarla un médico gineco obstetra entrenado o con formación en medicina reproductiva

Acciones:

Realizar una anamnesis detallada de la pareja, examen físico y ultrasonográfico más un espermio-grama. Se determina si se requiere derivación inmediata a un centro de alta complejidad o se puede realizar un estudio y tratamiento simplificado para casos de buen pronóstico (ver Anexo 2 y anexo 5).

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

¿Ha estado al menos un año con su pareja actual, teniendo relaciones sexuales no protegidas, es decir, sin uso de condón u otro método anticonceptivo?

¿Tiene usted relaciones sexuales vaginales, con penetración del pene, al menos 3 veces a la semana?

Si la respuesta a ambas preguntas es positiva, se confirma el diagnóstico de Infertilidad, que será primaria si la pareja nunca ha concebido o secundaria si ya ha concebido anteriormente, incluyendo abortos y embarazos ectópicos. Debe quedar constancia del número de años de infertilidad al momento de la consulta. Si la infertilidad tiene más de tres años y/o la mujer, más de 35 años, la pareja debe ser considerada de "alto riesgo" reproductivo, por lo tanto se deriva al Nivel Terciario inmediatamente (Anexo 2).

Continuando con la anamnesis, se hace necesario evaluar antecedentes personales, laborales y familiares que pudieran comprometer la salud general de la usuaria y factores que tengan influencia directa en la fertilidad, ya sea agravando, produciendo o siendo concomitante a la infertilidad.

Por lo anterior es necesario preguntar:

- Antecedentes familiares reproductivos, específicamente búsqueda de infertilidad en más de un miembro de las familias. En el caso de la mujer, investigar la edad de la menopausia de su madre.
- Antecedentes mórbidos, sobretudo infecciones de transmisión sexual y quirúrgicos abdominales, ya que estos pueden generar adherencias cicatriciales que afectan la relación tubo ovárica.
- Buscar signos y síntomas que orienten a un hipotiroidismo, tales como percepción de sequedad de piel y cabello, fatiga, desánimo, bradicardia y otros.

- Investigar si hay dificultad para tener relaciones sexuales, asociado o no a dolor. Esto, que en términos genéricos se llama vaginismo, puede afectar la vida reproductiva y la salud general de la persona así como su relación de pareja.
- Historia de dismenorrea y dispareunia que pueden orientar a endometriosis.
- Investigar la fecha del último Papanicolaou (PAP) y hacerlo, si corresponde según las normas.
- Antecedentes personales de uso de cigarrillo, drogas y otros.
- Antecedentes laborales. Investigar exposición a productos químicos del agro así como a metales, tales como plomo y mercurio, entre otros (Ver Anexo 4)

En el examen físico general se debe evaluar:

- Peso.
- Talla.
- IMC.
- Índice cintura-cadera.
- Caracteres sexuales secundarios.
- Distribución del vello corporal.

Al evaluar la anatomía de los genitales externos, vagina y cuello uterino, se debe observar la integridad de la vulva, características del himen y verificar su complacencia, descartar infección vaginal, observar cuello uterino, hacer PAP si corresponde.

El estudio debe incluir:

1. Evaluación anatómica de útero y ovarios

El examen ginecológico bimanual, que se debe complementar con la Ultrasonografía transvaginal (USTV) en todos los casos pues permite amplificar el análisis de la anatomía pélvica. Detecta patología como Pólipos Endometriales, Miomas, sospechar de Malformaciones Mullerianas, reconoce patología anexial (Lesiones quísticas, sólidas, mixtas, Hidrosalpinx, Endometriomas) e incluso evaluar la reserva ovárica mediante el Conteo de Folículos Antrales (ver "Evaluación de la reserva ovárica"). Puede ser utilizada dirigidamente en el estudio de Sd. de Ovarios Poliquísticos y, de ser necesario en conjunto con medios de contraste, explorar la cavidad uterina (Hidrosonografía) y el factor tubario.

La sonohisterografía de infusión salina (SIS) corresponde al procedimiento en que se instila suero fisiológico en la cavidad uterina para mejorar su visualización durante una USTV y ha sido evaluada favorablemente al compararla con la histeroscopia. Tiene un costo relativamente bajo, es segura y bien tolerada permitiendo evitar procedimientos más invasivos o programar con mayor certeza intervenciones en los casos necesarios. ⁽¹⁾ Si es factible puede ser realizada en el Nivel Secundario, de lo contrario se derivará la paciente al Nivel Terciario.

Además la USTV permite realizar evaluación del período periovulatorio, el cual se realiza determinando la presencia de un folículo dominante y su sincronía con las características del endometrio. Es recomendable concentrar las exploraciones desde aproximadamente cuatro días antes y hasta un día después de la sospecha de ovulación. Esto permite determinar fundamentalmente, si el ciclo que se está evaluando fue ovulatorio. ^(2,3)

2. Evaluación de la función ovárica

Anamnesis: Se centrará en investigar la regularidad de los ciclos menstruales, idealmente tomando como referencia el último año o como mínimo los últimos seis meses. Se considera ciclo regular cuando la menstruación ocurre con intervalos de 25 a 35 días. Según ello, las mujeres pueden tener ciclos regulares e irregulares.

a. Ciclos Regulares: se hará estudio de ciclo, mediante seguimiento folicular ecográfico que se inicia en la fase folicular temprana y tiene por objeto documentar ovulación, caracterizar el diámetro folicular previo a la ruptura, caracterizar el grosor y textura endometrial y caracterizar el moco cervical. Se utiliza este seguimiento para enseñarle a reconocer su período fértil.

b. Ciclos Irregulares pueden ser:

- Amenorrea, definida como falta de menstruación o períodos inter-menstruales $\geq$ a 3 meses.
- Oligomenorrea, definida como falta de periodicidad en las menstruaciones, pero con intervalos $<$ 3 meses.
- Polimenorrea, definida como períodos inter-menstruales inferiores a 25 días que pueden traducir anovulación u ovulación disfuncional.

La progesterona sérica en fase lútea media (día 22-24 del ciclo) con niveles sobre 4 ng/ml, se considera el mejor método para confirmar ovulación. Además se puede realizar seguimiento ultrasonográfico que constituye un método para confirmar ovulación.

En la evaluación del factor ovulatorio, principalmente cuando se sospecha disfunción, se debe complementar el estudio con hormona folículo estimulante (FSH) y estradiol (E_2) en fase folicular temprana (día 3 del ciclo), prolactina sérica (PRL) y hormona estimulante del tiroide (TSH).

3. Evaluación de la reserva ovárica (RO)

La reserva ovárica (RO) representa la población de folículos primordiales y los folículos en reposo determinantes del potencial reproductivo de la mujer; sin embargo, por razones operativas, sólo podemos acceder a la cohorte de folículos antrales presentes en el ovario, y de esta deducimos el estado del pool global que constituye la RO (3,7).

La edad cronológica de la usuaria es el mayor determinante de la RO, pero existe una variabilidad individual en la tasa de envejecimiento ovárico. Por lo anterior se hace necesario un test que permita evaluar RO. En este sentido la medición sérica de FSH y el recuento de folículos antrales (AFC: sigla derivada del inglés Antral Follicle Count) mediante USTV en fase folicular temprana son los test de mayor utilización en Medicina Reproductiva. Actualmente el AFC es considerado el mejor test para predecir la respuesta ovárica y por ende la reserva ovárica ⁽⁷⁾

La determinación de la RO permitiría identificar mejor a las usuarias que podrían tener una inadecuada respuesta en caso de ser necesaria alguna TRA, tanto en el sentido de una pobre respuesta, como en respuestas excesivas. ⁽⁷⁾

Por lo anterior, se justifica la difusión y entrenamiento de profesionales médico ecografista y matronas(es) entrenadas(os) en efectuar el AFC ^(6,7). Si se identifican menos de 7 folículos antrales, la mujer debe ser referida a un centro especializado por sospecha de reserva ovárica disminuida.

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

4. Evaluación anatómica de las Trompas de Falopio

Las obstrucciones parciales o totales de las trompas de Falopio o las adherencias periováricas y de la pelvis menor son, de forma aislada o en combinación con otras patologías, responsables de aproximadamente el 15 a 30% de las causas de infertilidad.

Su estudio debe ser precedido por el espermiograma, ya que la identificación de un factor masculino severo con indicación de terapias de alta complejidad hace innecesario someter al componente femenino de la pareja a procedimientos de permeabilidad tubaria.^(2,3)

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

Examen físico y ultrasonido convencional: Exceptuando la presencia de grandes hidrosalpinx, la identificación de patología tubaria y peritoneal es inaccesible al examen físico y ecográfico.

En general la evaluación de las trompas sólo es posible mediante exámenes complementarios como la histerosalpingografía (HSG) y laparoscopia con cromopertubación (LPC).

La HSG es el test de primera línea según la ESHRE^(2,3) con grado de recomendación A, para la exploración de la permeabilidad tubaria, ya que ha sido sometido favorablemente a estudios comparativos prospectivos, con adecuada descripción de la técnica e incorporación de ciego de los resultados contra el "goldstandard", la laparoscopia con cromopertubación. No obstante lo anterior, presenta limitaciones para asegurar una normalidad tubaria y más aun para la valoración del factor tubo-peritoneal.⁽⁹⁾

Belisle y cols⁽¹⁰⁾ en un grupo de mujeres en que se informó tenían trompas permeables a la HSG, observaron que un 18% tenían algún grado de obstrucción o adherencias peritubarias a la LPC y en un 34% se encontró Endometriosis y/o Miomas. Un meta análisis basado en 3 estudios en que se realizó LPC sin saber el resultado previo de la HSG, permitió estimar la Sensibilidad y la Especificidad de la HSG como test para descubrir obstrucción tubaria, los que fueron de 65% (95% IC 0.50-0.78) y 83% respectivamente (95% IC 0.77-0.88).

Existe evidencia sobre la necesidad de realizar tamizaje para Chlamydia trachomatis (mediante test de amplificación de nucleótidos, Ej.: PCR) antes de cualquier tipo de procedimiento de instrumentalización uterina.

De no contar con ello, debiese ser administrada profilaxis antibiótica previa al procedimiento, la que pudiese ser acompañada de premedicación para manejo del dolor y discomfort asociado al procedimiento. GPP (GPP es Good Practice Point: Básicamente una Recomendación Grado C, según explica el Anexo 1).

Siendo la laparoscopia el "goldstandard", por ser un procedimiento más invasivo, es de segunda línea, excepto cuando hay antecedentes de cirugías previas, embarazos ectópicos, procesos inflamatorios pelvianos o cirugía pélvica previa. A esto se agrega la sospecha de otras enfermedades, como endometriosis y la presencia de lesiones anexiales o uterinas que tengan indicación quirúrgica. En estos casos la laparoscopia es la primera opción.^(2, 3, 8,12)

5. Evaluación del factor masculino

Anamnesis

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

Investigar historia de criptorquidia, infecciones de transmisión sexual, dolor en los genitales externos, antecedentes de traumatismo testicular, uso de drogas que pueden afectar espermatogénesis, uso de anabólicos y Finasteride. Investigar aspectos laborales, como exposición a factores ambientales, tales como fertilizantes, uso de herbicidas en el campo, exposición a metales, entre otros, Plomo y Mercurio (ver anexo 4).

Espermiograma

Para ello, se utilizan como parámetros a analizar los planteados por la Organización Mundial de la Salud. La OMS ha tomado valores de "referencia" en base a estudios de poblaciones de hombres fértiles (Ver Manual OMS 2010).⁽¹³⁾

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

Por tal razón, un solo examen de espermiograma puede detectar falsamente una anormalidad hasta en el 10% de los casos, lo que se reduce a un 2% en caso de contar con 2 exámenes.

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

En caso de detectarse alguna anormalidad, el tiempo óptimo para volver a repetirlo debiese ser de 3 meses (de acuerdo con el ciclo completo de la espermatogénesis), sin embargo la ansiedad de la pareja ante este retraso pudiese hacer plantear, en conjunto con ellos, un tiempo menor.

En caso de tener 2 exámenes alterados, el varón deberá ser sujeto de evaluaciones más detalladas de la función espermática en el Nivel Terciario, siempre en el contexto de una adecuada interpretación clínica de los hallazgos sugeridos por el examen.

Valores de Referencia para el análisis seminal (OMS 2010)

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

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

Implementar espermiograma en el nivel terciario y/o secundario.

6. Recomendaciones para el nivel secundario: estudio y tratamiento de la pareja infértil en base a un modelo de resolución de problemas.

Evaluación anatómica de útero y ovarios

La historia clínica, el examen físico y la USTV forman parte del estudio inicial de la Pareja Infértil.	C
La USTV es la forma más eficiente de detectar patología uterina, antes que procedimientos invasivos.	B
La USTV es la forma más eficiente de detectar patología ovárica como tumores sólidos, quísticos o mixtos.	B

Evaluación de función ovárica

En caso de que los ciclos tengan intervalos de duración considerados normales, se puede señalar que esto es altamente sugerente de la presencia de ciclos ovulatorios	B
En caso de tener ciclos regulares, pero consulta por no haber logrado embarazo luego 12 meses de actividad sexual regular no protegida, les será ofrecida medición de progesterona en fase lútea media para confirmar ovulación.	B
En caso de que existan ciclos claramente irregulares, se derivará al Nivel Terciario con toda la información clínica relevante (ver anexo 2).	GPP

Evaluación de la reserva ovárica

La medición de FSH sérica, AMH y la evaluación de AFC en fase folicular temprana, son test útiles para evaluar la reserva ovárica	B
El AFC es un test certero, reproducible y reconocido como el más fácil de implementar para predecir la respuesta ovárica y por ende la reserva ovárica.	A

Estudio del factor tuboperitoneal

La presencia de un factor masculino severo subsidiario de TRA de alta complejidad hace innecesario los estudios de permeabilidad tubaria.	B
La HSG es el test diagnóstico de primera línea para el estudio de permeabilidad tubaria por ser una técnica sensible y poco invasiva.	A
En casos con sospecha de un factor tuboperitoneal, HSG positiva o ante la coexistencia de una patología con indicación quirúrgica, la laparoscopia con cromopertubación es la técnica de elección.	B

Evaluación del factor masculino

Como parte de la evaluación inicial de la pareja infértil debe solicitarse un Espermiograma, el cual debe realizarse según los estándares y métodos de la OMS 2010	B
Si el resultado del espermiograma fuese anormal, un segundo espermiograma debiese ser realizado. El lapso ideal para la repetición del examen es de 3 meses.	B

Referencias

1. Bingol B, Gunenc Z, Gedikbasi A, et al. Comparison of diagnostic accuracy of saline infusion sonohysterography, transvaginal sonography and hysteroscopy. *J Obstet Gynaecol.* 2011;31(1):54-8.
2. National Collaborating Centre for Women's and Children Health. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. Clinical Guideline. London: RCOG Press, 2004.
3. Devroey P, Fauser BC, Diedrich K; Evian Annual Reproduction (EVAR) Workshop Group 2008. Approaches to improve the diagnosis and management of infertility. *Human Reproduction Update*, Vol.15, No.4 pp. 391-408, 2009.
4. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, et al. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2006;12:685-718.
5. Sills ES, Alper MM, Walsh AP. Ovarian reserve screening in infertility: Practical applications and theoretical directions for research. *Eur J of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 146 (2009) 30-36.
6. Hsu A, Arny M, Knee AB, Bell C, et al. Antral follicle count in clinical practice: analyzing clinical relevance. *Fertility and Sterility* Vol. 95, No. 2, February 2011.
7. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, et al; ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod* 2011; 26(7):1616-24.
8. Crosignani PG, Rubin BL. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. The ESHRE Capri Workshop Group. *Hum Reprod* 2000; 15(3): 723-32
9. Belisle S., Collins J.A., Burrows E.A., et al. The value of laparoscopy among infertile women with tubal patency. *J. Soc. Obstet. Gynecol. Can.* 1996; 18, 326-336.
10. Swart P, Mol BW, van der Veen F, et al. The accuracy of hystero-salpingography in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1995;64: 486-91.
11. Exacoustos C, Zupi E, Carusotti C, et al. Hysterosalpingo-contrast sonography compared with hysterosalpingography and laparoscopic dye pertubation to evaluate tubal patency. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003; 10: 367-72.
12. Saunders RD, Shwayder JM, Nakajima ST. Current methods of tubal patency assessment. *Fertil Steril.* 2011;95(7):2171-9.
13. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, 5th Edition, Geneva: World Health Organization, 2010.

RECOMENDACIONES PARA EL NIVEL TERCIARIO

El Nivel Terciario está representado por los Servicios de Obstetricia y Ginecología de Hospitales de Mediana y Alta Complejidad. Estos deben coordinar con los niveles de menor complejidad las mejores estrategias para resolver la demanda por atención especializada, exámenes invasivos, cirugía reproductiva y terapias de reproducción médicamente asistida de baja y alta complejidad.

El manejo actual de la patología estructural se debe realizar buscando minimizar la agresión quirúrgica a fin de restaurar la anatomía y función del aparato reproductivo implementando los avances de la endoscópica ginecológica y el concepto de cirugía mínimamente invasiva. Estas tecnologías beneficiarán además a mujeres sin deseos de fertilidad lo que refuerza su implementación en este nivel.

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

VI. RECOMENDACIONES PARA EL DESARROLLO DE CIRUGÍA GINECOLÓGICA MÍNIMAMENTE INVASIVA EN PACIENTES INFÉRTILES

La Cirugía reproductiva comprende los procedimientos quirúrgicos realizados para diagnosticar, conservar, corregir, y/o mejorar la función reproductiva. Esta guía no pretende realizar una revisión exhaustiva en el tema, sino entregar las recomendaciones claves para la implementación y desarrollo de las tecnologías necesarias para el estudio y tratamiento de la pareja infértil.

1. Implementación y desarrollo de Laparoscopia Ginecológica

A su innegable rol diagnóstico en la evaluación del factor tubo-peritoneal (Ver “Recomendaciones para el estudio del factor tuboperitoneal”), se agrega un rol terapéutico en continuo desarrollo. Lo anterior permite recomendar la implementación de los recursos humanos y físicos, a fin de ofrecer a las mujeres infértiles estudios y tratamientos seguros, realizados por personal debidamente entrenado en todos los establecimientos del Nivel Terciario.^(1,9) La Sociedad Europea de Endoscopia Ginecológica (ESGE) ha clasificado los procedimientos realizados por laparoscopia en niveles crecientes de complejidad que reflejan el espectro de acción de esta tecnología (Ver Tabla 1). Cada centro deberá determinar su nivel de resolución actual y definir las estrategias para implementar prestaciones cada vez más avanzadas teniendo siempre presente la seguridad de las personas. Es deseable que se alcance al menos en el Nivel III (Avanzado), debido a la estrecha relación entre infertilidad y endometriosis (anexo 7), cuyos estadios más severos requieren de cirugías en extremo complejas, incluso procedimientos especiales (Nivel IV: Nódulos recto-vaginales).

Tabla 1. Clasificación ESGE de la cirugía laparoscópica en Ginecología

1. Primer Nivel: Básico

- ☐ Laparoscopia diagnóstica
- ☐ Esterilización tubaria
- ☐ Aspiración de quistes
- ☐ Biopsias

2. Segundo Nivel: Intermedio

- ☐ Salpingotomía
- ☐ Salpingectomía
- ☐ Ooforectomía
- ☐ Quistectomía ovárica
- ☐ Adherenciólisis
- ☐ Tratamiento de Endometriosis leve a moderada

3. Tercer Nivel: Avanzado

- ☐ Histerectomía
- ☐ Miomectomía
- ☐ Adherenciólisis extensa
- ☐ Tratamiento de Incontinencia Urinaria
- ☐ Tratamiento de Endometriosis Severa
- ☐ Tratamiento de injurias intestinales o vesicales

4. Cuarto Nivel: Procedimientos Especiales

- ☐ Histerectomía Radical, Linfadenectomía pelviana
- ☐ Nódulos recto-vaginales
- ☐ Tratamiento de desórdenes del piso pélvico

2. Implementación y desarrollo de la Histeroscopia

La Histeroscopia permite al clínico la observación directa de la cavidad uterina, así como su abordaje quirúrgico óptimo. Es reconocida como el gold estándar en el estudio de la cavidad endometrial, siendo la vía más racional, segura y costo-eficiente, para el tratamiento de las patologías endometriales estructurales causantes o asociadas a problemas reproductivos, como pólipos,^(10,11) miomas submucosos (ver anexo 8),^(7,8,12) sinequias,^(13,14) defectos en la cicatriz de cesárea,⁽¹⁵⁾ cuerpos extraños⁽¹⁶⁾ o septos uterinos.⁽¹⁷⁾ Por lo anterior debe ser implementada en el Nivel Terciario.

No obstante lo anterior, no se recomienda su utilización universal en el estudio de la pareja infértil sino que su uso está restringido a casos en que se ha detectado o se sospecha de patología endometrial, según el resultado de exámenes menos invasivos como la HSG o el USTV.⁽¹⁾

3. Microcirugía tubaria

En general el factor tubario da cuenta del 25 a 35%⁽¹⁸⁾ de las causas femeninas de infertilidad, llegando en algunos reportes de poblaciones específicas a superar el 80%.⁽¹⁹⁾

La microcirugía es por definición aquella intervención quirúrgica que ocupa dispositivos de ampliación óptica. Su implementación en ginecología se remonta a los trabajos pioneros de Walz en 1959⁽²⁰⁾ y comprende procedimientos como adherenciólisis, fimbrioplastias, salpingoneostomías, reimplantes tubarios y recanalizaciones. En términos globales sus resultados, que dependen de la indemnidad de la mucosa oviductal, son inferiores a las TRA que ocupan una posición dominante como tratamiento para las pacientes con factor tubario.

La excepción más notable a lo anterior es la recanalización tubaria realizada por microcirugía en pacientes de buen pronóstico. Esta comprende los procedimientos de reversión por minilaparotomía asociada a sistemas de magnificación, laparoscópica o, más recientemente, robótica.^(21,22) Descartada la presencia de una indicación formal de FIV/ICSI, como por ejemplo un factor masculino severo, la recanalización ofrece, de ser técnicamente factible, una probabilidad de embarazo en cada nuevo ciclo, natural o inducido, con tasas acumulativas que pueden superar el 75% y un riesgo quirúrgico en general bajo. Por cierto, ante una sospecha de éxito, se deberá siempre descartar un embarazo ectópico ya que el riesgo estimado oscila entre un 4 y 10%.^(21,22)

Si bien la literatura⁽²³⁾ no aporta estudios de buena calidad (ver Anexo 1)⁽²¹⁾ en casos seleccionados de lesiones tubarias leves a moderadas de la porción distal de la trompa, la adherenciólisis y la salpingostomía ofrecen tasas de embarazo de hasta un 60% en función de la habilidad del cirujano y el contexto clínico. En el otro extremo del espectro de la enfermedad, se ha documentado en estudios prospectivos randomizados que los hidrosalpinx severos, lejos de intentar ser reparados, tienen indicación de salpingectomía, preferentemente laparoscópica, para mejorar los resultados de las TRA.⁽²³⁾

En el otro extremo del espectro de la enfermedad tubaria, se ha documentado en estudios prospectivos randomizados que los hidrosalpinx severos, lejos de intentar ser reparados, tienen indicación de salpingectomía, preferentemente laparoscópica, para mejorar los resultados de las TRA.⁽²³⁻²⁹⁾

Por tanto la candidata ideal para cirugía tubaria reconstructiva es una mujer joven, sin otro factor de infertilidad y con anatomía tubaria susceptible de ser reparada con éxito por un equipo multidisciplinario experimentado.⁽²³⁾

4. Recomendaciones

La Laparoscopia es el gold estándar en el estudio del factor tubo-peritoneal por lo que debe ser implementada en el Nivel Terciario. Además tiene un rol terapéutico asociado en función del entrenamiento y capacidades del equipo quirúrgico.	A
La Histeroscopia es el gold estándar en el estudio y tratamiento de la patología de la cavidad endometrial por lo que debe ser implementada en el Nivel Terciario.	A
La Histeroscopia no está indicada en el estudio de todas las personas infértiles. Su uso se debe reservar para los casos en que otros estudios demuestren o sugieran patología endocavitaria.	B
La Recanalización tubaria con técnicas microquirúrgicas debe ser implementada para el tratamiento de la infertilidad secundaria a esterilización tubaria en personas debidamente seleccionadas.	B
La resección laparoscópica de hidrosalpinx está recomendada ya que mejora significativamente el resultado de TRA subsecuentes.	A

Referencias:

1. Crosignani PG, Rubin BL. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. The ESHRE Capri Workshop Group. *Hum Reprod* 2000; 15(3): 723-32.
2. Exacoustos C, Zupi E, Carusotti C, et al. Hysterosalpingo-contrast sonography compared with hysterosalpingography and laparoscopic dye pertubation to evaluate tubal patency. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003; 10: 367-72.
3. Saunders RD, Shwayder JM, Nakajima ST. Current methods of tubal patency assessment. *Fertil Steril*. 2011;95(7):2171-9.
4. Approaches to improve the diagnosis and management of infertility. *Human Reproduction Update*, Vol.15, No.4 pp. 391-408, 2009.
5. Marcoux S, Maheux R, Bérubé S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 217-22.
6. Parazzini F. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. *Hum Reprod* 1999; 14: 1332-4.
7. Pritts EA. Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence. *Obstet Gynecol Surv* 2001;56:483-91.
8. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: An updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril*. 2009; 91:1215-23.
9. Seracchioli R, Rossi S, Govoni F, et al. Fertility and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy of a large myomata: a randomized comparison with abdominal myomectomy. *Hum Reprod* 2000;15:2663-8.
10. Salim S, Won H, Nesbitt-Hawes E, Campbell N, Abbott J. Diagnosis and management of endometrial polyps: a critical review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol*. 2011 Sep-Oct;18(5):569-81.
11. Stamatellos I, Apostolides A, Stamatopoulos P, Bontis J. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy depending on the size or number of the polyps. *Arch Gynecol Obstet*. 2008 May;277(5):395-9.
12. Shokeir T, El-Shafei M, Yousef H, Allam AF, Sadek E. Submucous myomas and their implications in the pregnancy rates of patients with otherwise unexplained primary infertility undergoing hysteroscopic myomectomy: a randomized matched control study. *Fertil Steril* 2010; 94(2):724-9.
13. Pabuccu R, Onalan G, Kaya C, Selam B, Ceyhan T, Ornek T, Kuzudisli E. Efficiency and pregnancy outcome of serial intrauterine device-guided hysteroscopic adhesiolysis of intrauterine synechiae. *Fertil Steril* 2008; 90(5):1973-7.
14. Myers EM, Hurst BS. Comprehensive management of severe Asherman syndrome and amenorrhea. *Fertil Steril*. 2012;97(1):160-4.
15. Fabres C, Arriagada P, Fernández C, Mackenna A, Zegers F, Fernández E. Surgical treatment and follow-up of women with intermenstrual bleeding due to cesarean section scar defect. *J Minim Invasive Gynecol*. 2005;12(1):25-8.

16. Tiufekchieva E. Corpus alienum in the uterus–diagnostic and therapeutic hysteroscopy. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2007;46(5):28–32.
17. Pabuçcu R, Gomel V. Reproductive outcome after hysteroscopic metroplasty in women with septate uterus and otherwise unexplained infertility. *Fertil Steril* 2004;81(6):1675–8.
18. Honoré GM, Holden AE, Schenken RS Pathophysiology and management of proximal tubal blockage. *Fertil Steril*. 1999;71(5):785–95.
19. Cates W, Farley TM, Rowe PJ. Worldwide patterns of infertility: is Africa different? *Lancet*. 1985 Sep 14;2 (8455):596–8.
20. Walz W. Tubal sterility operation with the aid of an operating microscope. *Z Geburtshilfe Gynakol*. 1959; 153:49–55.
21. Gomel V. Reversal of tubal sterilization versus IVF in the era of assisted reproductive technology: a clinical dilemma. *Reprod Biomed Online*. 2007;15 (4):403–7.
22. Yossry M, Aboulghar M, D'Angelo A, Gillett W. In vitro fertilisation versus tubal reanastomosis (sterilisation reversal) for subfertility after tubal sterilisation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jul 19; 3:CD004144.
23. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Committee opinion: role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. 2012 Mar;97(3):539–45.
24. Johnson N, van Voorst S, Sowter MC, Strandell A, Mol BW. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD002125.
25. Dechaud H, Daures JP, Amal F, Humeau C, Hedon B. Does previous salpingectomy improve implantation and pregnancy rates in patients with severe tubal factor infertility who are undergoing in vitro fertilization? A pilot prospective randomized study. *Fertil Steril* 1998; 69:1020–5.
26. Dechaud H, Daures JP, Arnal F, Humeau C, Hedon B. Salpingectomy before undergoing IVF can increase implantation rates in severe tubal infertility patients: a prospective randomised study. *Human Reproduction Abstracts of 13th Annual Meeting of the ESHRE*. 121997:23–4.
27. Goldstein DB, Sasaran LH, Stadtmauer L, Popa R. Selective salpingostomy-salpingectomy (SSS) and medical treatment prior to IVF in patients with hydrosalpinx. *Fertility & Sterility (Abstracts of 1998 Meetings)*. ;70 Suppl 11998:S320.
28. Strandell A, Lindhard A, Waldenstrom U, Thorburn J, Janson PO, Hamberger L. Hydro-salpinx and IVF outcome: a prospective randomized multicentre trial in Scandinavia on salpingectomy prior to IVF. *Human Reproduction* 1999;14(11):2762–9.
29. Strandell A, Lindhard A, Waldenstrom U, Thorburn J, Janson PO, Hamberger L. Hydro-salpinx and IVF outcome: cumulative results after salpingectomy in a randomised controlled trial. *Human Reproduction* 2001;16:2403–10.

VII. RECOMENDACIONES PARA REALIZAR TERAPIAS DE REPRODUCCIÓN MÉDICAMENTE ASISTIDA DE BAJA COMPLEJIDAD: (EOC/IA)

El Glosario de terminología en Técnicas de Reproducción Asistida (TRA) del ICMART y la OMS define la Reproducción Médicamente Asistida (RMA) como: “La Reproducción lograda a través de la inducción de ovulación, estimulación ovárica controlada (EOC), desencadenamiento de la ovulación, técnicas de reproducción asistida (TRA), inseminación intrauterina, intracervical o intravaginal, con semen del esposo/pareja o un donante”.^(1,2)

Para hacer un contraste con las TRA que corresponden a la más alta complejidad terapéutica en Medicina Reproductiva, el resto de las Terapias de RMA se considerarán de baja complejidad en el nivel terciario, excepcionalmente en el nivel secundario, cuando no existe Hospital tipo 1 y son revisadas a continuación.

La inseminación artificial (IA) consiste en el depósito instrumental de semen del esposo/pareja (IAH: inseminación artificial homóloga) o de un donante (IAD), procesado en el laboratorio para mejorar su calidad, en el aparato genital femenino con el fin de conseguir una gestación. Esta IA puede ser vaginal, cervical o intrauterina, siendo esta última la más utilizada.

Hay suficiente evidencia para indicar la IA cuando una pareja no consigue la gestación mediante relaciones sexuales espontáneas o con coito programado, después de 12-24 meses, ya que ésta aumenta las probabilidades de embarazo en parejas debidamente estudiadas y en que el procedimiento esté correctamente indicado.^(3,12)

Para mejorar las probabilidades de éxito se puede asociar a un protocolo de estimulación ovárica controlada (EOC), si bien se debe tener presente e informar a la pareja del mayor riesgo de embarazo múltiple asociado a esta intervención.^(3, 7, 8, 13,14)

Estos tratamientos deben ser indicados y monitorizados por especialistas debidamente entrenados a fin de reducir los riesgos involucrados.

1. Estudio previo a la IA:

- Espermiograma y Recuperación de Espermatozoides Móviles (REM).
- Exploración ginecológica completa y ecografía transvaginal.
- Confirmación de permeabilidad tubárica (al menos una trompa).
- Determinaciones hormonales en fase folicular temprana (día 3º a 5º idealmente).
- Serología de ambos cónyuges (RPR, HIV, Hepatitis B y C).

2. Indicaciones de la IA:

- 2.1. Infertilidad por factor masculino: La revisión Cochrane más reciente (2007) no encuentra evidencia para recomendar o desalentar el uso de IA con o sin EOC en factor masculino.⁽⁶⁵⁾ En este escenario, aún podemos recomendar la IA+EOC siempre que la REM sea mayor o igual a 1 millón y no exista una alteración severa en la morfología espermática, según se estableció

en la revisión Cochrane anterior (2004). Este valor sugerido de REM puede variar ostensiblemente entre distintos laboratorios de andrología, por lo que se insta a los clínicos a estudiar y controlar permanentemente sus resultados. ^(4, 8,23)

- 2.2. Incapacidad de depositar semen en la vagina (impotencia psicógena u orgánica, hipospadias severas, eyaculación retrógrada y disfunción vaginal). En las patologías psicógenas se realizarán inseminaciones tras el fracaso de la terapia psicológica de común acuerdo con la pareja y el psicólogo o psiquiatra tratante. (8)
- 2.3. Infertilidad de causa desconocida: disfunción ovárica, factor uterino, factor cervical, endometriosis leve (grado I-II). (8,10,14,15)
- 2.4. Esterilidad de origen desconocido (8)

Múltiples estudios, meta-análisis y una revisión Cochrane, apoyan la IAH en las indicaciones antes descritas (3,18). Estas publicaciones describen diferencias significativas en las tasas de gestación por ciclo, cuando se la compara con coito programado, tanto en ciclos naturales como en ciclos estimulados.

3. Factores Pronósticos: (15,23)

Son factores de mal pronóstico en IA:

- a. Edad de la mujer mayor o igual a 40 años.
- b. Reserva ovárica disminuida.
- c. Antecedente de cirugía pélvica, endometriosis, entre otros.
- d. REM <1millon de espermios móviles separados.
- e. Duración de la infertilidad > 5 años.
- f. Tres o más ciclos de tratamiento de baja complejidad previos.

Son factores de buen pronóstico en IA:

- a. Edad de la mujer menor de 35 años.
- b. Reserva ovárica normal.
- c. Respuesta multifolicular.
- d. REM mayor o igual 5 millones.
- e. Duración de la infertilidad menor a 3 años.
- f. Menos de 3 ciclos previos de EOC+IA.

Número de ciclos a realizar

La mayoría de los embarazos se consigue en los tres primeros ciclos de tratamiento, después de lo cual la efectividad disminuye drásticamente hasta hacerse mínima después de 6 ciclos. (16,23) Si después de tres ciclos realizados en óptimas condiciones no se logra gestación, las TRA representan una alternativa diagnóstico-terapéutica.

VIII. PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO

La IA asociada a EOC aumenta significativamente las tasas de embarazo respecto de la IA en ciclo espontáneo.

Por tanto, existe suficiente evidencia científica para justificar de forma rutinaria la estimulación ovárica controlada, asociada a la inseminación artificial en tratamientos de baja complejidad. El objetivo ideal sería alcanzar el desarrollo de 2 folículos maduros.⁽²⁴⁾

1. Citrato de clomifeno

El citrato de clomifeno (CC) pertenece al grupo de los SERMs (Selective estrogen receptor modulators) y posee una acción antiestrogénica y estrogénica débil, dependiendo del efector. Bloquea selectivamente los receptores hipotalámicos de estrógeno, inhibiendo la retroalimentación negativa de los niveles plasmáticos de estradiol. De esta manera el hipotálamo responde liberando GnRH que induce la secreción de FSH y LH por la hipófisis, estimulando así la foliculogénesis y la ovulación.

Sin embargo, su efecto antiestrogénico sobre el moco cervical y el endometrio, dan cuenta de una tasa de embarazo (hasta un 15% en pacientes con SOP) menor a la esperada en función a su éxito en inducir ovulación (80%). Respecto a la dosis, esta se debe individualizar, iniciando el tercer día del ciclo con 50 mg/día por 5 días e incrementando la dosis diaria de no haber respuesta, hasta llegar a los 200 mg. La FDA no aprueba superar la dosis de 150 mg diarios de CC (25). Dosis menores están indicadas en pacientes que demuestren una exquisita sensibilidad a esta droga (12,5 a 25 mg/día). Cuando un folículo alcance un diámetro igual o mayor a 18 mm, se desencadenará la ovulación mediante administración subcutánea de 250 microgramos de HCG recombinante o de 5000 UI de HCG urinaria.

Si durante la estimulación se observa el desarrollo de más de dos folículos, se recomienda cancelar el ciclo. Si bien CC tiene menor eficacia que las gonadotropinas y requiere un uso cuidadoso pues mantiene tasas elevadas (10%) de gestación múltiple, sigue siendo un fármaco de primera línea en EOC para terapias de RMA de baja complejidad, recordando que su mejor indicación está en el grupo de pacientes con disfunción ovulatorias hipotálamo-hipofisiaria normoestrogénicas, donde ofrece buenos resultados con costos económicos mínimos.^(3, 25, 33) También se benefician las pacientes con defectos de fase lútea.⁽³¹⁾ La tercera indicación clásica como tratamiento empírico de la infertilidad sin causa aparente,^(32, 33) en que se busca corregir eventuales disfunciones ovulatorias sutiles y aumentar el número de gametos que interaccionan al asociar IA, se ha puesto en duda,^(34, 35) lo que hace difícil generar una recomendación. Vistos estos antecedentes recomendamos que esta práctica basada en evidencia controversial sea limitada a la realización de no más de cuatro ciclos en parejas con ISCA, con o sin IA asociada, siempre vigilando la respuesta individual.

2. Letrozol

El letrozol (LTZ) pertenece, junto al anastrozol, al grupo de los inhibidores de aromatasa no esteroideos de tercera generación. Desarrollado para el tratamiento de cáncer de mama hormono-sensible se ha incorporado con fuerza a los protocolos de EOC, especialmente luego de disiparse dudas iniciales sobre su seguridad.^(36, 37) Al bloquear la aromatasa genera una disminución transitoria de los niveles de estrógeno circulante, aumento de liberación de gonadotropinas, un ambiente androgénico intrafolicular, aumentando la sensibilidad a FSH por mayor expresión sus receptores.

Se usa en dosis de 2,5 o 5 mg/día vía oral iniciando el tercer día del ciclo y completando 5 días de tratamiento.⁽³⁸⁾ La comparación con CC ha demostrado efectos similares en la foliculogénesis, pero sin las alteraciones del grosor endometrial ya que su efecto antiestrogénico es de corta duración, lo que es una diferencia fundamental respecto del CC.⁽³⁹⁾ Se han reportado tasas iguales⁽⁴⁰⁾ o superiores⁽⁴¹⁾ de embarazo (20%) al compararlo con CC. Hay reportes de menores tasas de embarazo múltiple ya que, a diferencia de CC, LTZ induce con mayor frecuencia desarrollo monofolicular.⁽³⁸⁻⁴¹⁾ El análisis de la literatura ha producido una controversia entre quienes consideran a LTZ como un inductor de ovulación de primera línea que incluso desplazaría a CC⁽³⁹⁾ y revisores más cautos que considerando sólo los estudios prospectivos randomizados no encuentran evidencia de buena calidad que sustente tales conclusiones y advierten también sobre el hecho de que a la fecha la única indicación aprobada de LTZ es el tratamiento del cáncer mamario.^(25,42) Un reciente meta-análisis de seis estudios prospectivos randomizados que comparan LTZ versus CC publicado en mayo del 2012 y que constituye la mejor evidencia disponible demostró que LTZ, si bien es efectivo en inducir la ovulación, no produjo diferencias significativas en tasa de ovulación, tasa de embarazo, aborto o parto. Tampoco se observó una menor tasa de multigestación, cuestionando la que era la principal ventaja de LTZ respecto de CC.⁽⁴²⁾

3. Gonadotropinas

Los protocolos con dosis bajas de gonadotrofinas, constituyen el tratamiento de elección para mejorar los resultados de la IA.^(29,43) Su origen puede ser urinario o a partir de la tecnología recombinante. Las gonadotropinas de origen recombinante son tan eficaces como las de origen urinario. En general se prefiere las recombinantes por su alta pureza, homogeneidad entre lotes, trazabilidad y comodidad para las pacientes. Sin embargo las de origen urinario altamente purificadas, son una opción válida y algo más económica.⁽⁴⁴⁾ De lo anterior se desprende que pueden ser la elección inicial según el contexto clínico y los recursos existentes o ser una segunda línea luego de tres (máximo seis) ciclos fallidos en que se usó CC o LTZ.

La estimulación ovárica comenzará entre el 3º - 5º día del ciclo. Previamente se habrá comprobado la ausencia de lesiones ováricas por USTV. La dosis de inicio en el primer ciclo será de 37,5-50 UI de FSH por día, en mujeres con ovarios de aspecto poliquístico y de 50-75 U/día en el resto de las mujeres. Un control ecográfico se realizará tras 4 días de tratamiento, momento en que se ajustará la dosis según la respuesta, así como se programarán los controles sucesivos. Cuando un folículo alcance un diámetro igual o mayor a 18 mm se desencadenará la ovulación mediante administración subcutánea de 250 microgramos de HCG recombinante o de 5000 UI de HCG urinaria. Si durante la estimulación se observa el desarrollo de más de dos folículos se cancelará el ciclo.

La pauta de tratamiento tras el primer ciclo, se modificará en función de lo aprendido al revisar la respuesta individual de la paciente.

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

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

La historia del tratamiento quirúrgico del SOP se remonta a la experiencia pionera de Irving Stein y Michael Leventhal ⁽⁴⁵⁾ quienes realizaron una resección en cuña del 50-75% del ovario en 7 mujeres obteniendo reposición de la menstruación en todas y embarazo en 2 de ellas. Estudios posteriores delimitaron la agresión quirúrgica óptima a un acceso laparoscópico para realizar 4 a 10 perforaciones puntiformes de no más de 2 a 4 mm de profundidad con una aguja monopolar ⁽⁴⁶⁾ o con láser ⁽⁴⁷⁾ en la superficie ovárica, procedimiento conocido como "drilling" ovárico.

Este procedimiento se ha constituido en una alternativa de tratamiento a la EOC gonadotropinas en dosis bajas en casos seleccionados de pacientes con SOP. ⁽²⁵⁾

Al realizar un meta-análisis de 9 estudios prospectivos randomizados que compararon el "drilling" ovárico versus EOC con gonadotropinas en pacientes resistentes a CC no se observaron diferencias significativas en la tasa de embarazo, nacidos vivos o aborto. Se evidenció una reducción significativa de los embarazos múltiples en los casos sometidos a tratamiento quirúrgico (1% versus 16%), sin embargo al ser este un tratamiento invasivo con riesgos derivados de la anestesia general, la cirugía laparoscópica y descripciones de falla ovárica asociadas al procedimiento se debe ser extremadamente cuidadoso en su indicación. ⁽⁴⁸⁾

Indicaciones: La candidata ideal a "drilling" ovárico es una mujer joven con bajo riesgo quirúrgico e infertilidad debida sólo a un SOP con anovulación que es resistente a CC. Además se debe asociar una de estas condiciones:

Alto riesgo de desarrollar o haber desarrollado efectos adversos severos al utilizar EOC con gonadotropinas en dosis bajas.

Falta total de acceso a tratamientos con gonadotropinas.

Mujeres sin acceso a la rigurosa monitorización del ciclo requerida al usar gonadotropinas, por ejemplo por aislamiento geográfico.

Resultados: Se estima que en el 50% de los casos requerirá de terapias complementarias. Se recomienda considerar el uso de CC si luego de 12 semanas no se ha establecido la ovulación y reservar el uso de gonadotropinas como alternativa de segunda línea. ⁽²⁵⁾

5. Preparación seminal:

Las técnicas de preparación seminal más utilizadas son:

- El Swim-up.
- Separación por gradientes de densidad.

Ninguna de estas dos técnicas de laboratorio ha demostrado mejores resultados, por lo que no existe suficiente evidencia para recomendar una técnica específica. ⁽⁴⁹⁾

6. Inseminación intrauterina versus intracervical:

El semen capacitado puede depositarse en diferentes zonas del aparato genital de la mujer. Recomendamos como primera elección la inseminación intrauterina por estar ampliamente documentada su efectividad, con diferencias significativas respecto a otros tipos de inseminación, básicamente

al compararla con la inseminación intracervical. ^(50,51)

Criterio de cancelación:

El análisis costo-beneficio se podría resumir en el balance entre la tasa de nacidos vivos y el riesgo de generar embarazos múltiples, especialmente los múltiples de alto orden. Buscando un equilibrio, se ha generado la recomendación de cancelar el ciclo si durante el seguimiento de la EOC se desarrollan 3 o más folículos, esto fundamentado específicamente en el riesgo de embarazo múltiple y embarazo múltiple de alto orden. ⁽¹⁰⁾

Número de inseminaciones por ciclo:

Existe controversia sobre la ventaja de realizar dos inseminaciones sobre una. La evidencia actual indica que no existe beneficio en realizar inseminaciones múltiples. ^(52,54)

Por tanto se recomienda programar sólo una IA, entre las 24-48 horas posteriores a la administración de la HCG. ^(55,57)

Monitorización del ciclo:

La monitorización seriada de los niveles de estradiol, no proporciona una tasa superior de embarazo a la monitorización exclusivamente ecográfica, si bien puede proporcionar elementos de juicio para la toma de decisiones en casos específicos.

Técnica de inseminación:

Como ya se señaló, la inseminación más efectiva es la intrauterina (IIU), la que debe ser cuidadosa y lo menos traumática posible, así se debe evitar el uso de pinzas de Pozzi y procurar no lesionar el fondo uterino, para obviar un eventual sangrado. Teniendo esto en mente la paciente se sitúa en posición de litotomía y se expone el cérvix uterino mediante una especuloscopia. Luego se atraviesa el canal cervical con un catéter ad-hoc para depositar la muestra espermática en la cavidad uterina. Se sugiere un reposo de 10 minutos después de la IIU, lo cual mejoraría las tasas de embarazo de 4,4% a 13,3%. ⁽⁵⁸⁾

7. Suplementación de fase lútea:

Esta se realiza fundamentalmente con progesterona y está indicada en la EOC para baja complejidad, realizada con gonadotropinas (102) y más recientemente con letrozol, ⁽⁴¹⁾ pudiéndose obviar al usar CC. ^(41,60) Se recomienda 200 a 400 mg de progesterona natural vía vaginal, dados los menores efectos secundarios en comparación con la vía oral. ^(41, 59,60)

Recomendaciones para realizar Terapias de Reproducción Médicamente Asistida de Baja Complejidad: (EOC/IA).

La IA es el tratamiento de primera línea para la infertilidad de origen desconocido, de causa femenina con al menos una trompa permeable y por factor masculino leve-moderado pues consigue más embarazos que el manejo expectante.	A
Los protocolos de EOC con citrato de clomifeno, son tratamientos de infertilidad de primera línea y se recomienda su uso en pacientes con disfunción ovulatoria. Estos pueden ser completados con IA.	B
Se recomienda limitar los ciclos de EOC con citrato de clomifeno para tratar pacientes con disfunción ovulatoria a tres intentos si no hay ovulación o a tres a seis ciclos ovulatorios sin embarazo.	GPP
Se debe limitar el uso de citrato de clomifeno en el tratamiento de parejas con ISCA. Recomendamos no realizar más de 4 ciclos.	GPP
Los protocolos en base a gonadotropinas son el tratamiento de elección para la EOC asociada a IA. Pueden ser indicados en forma primaria o ser una segunda línea ante la falla de tratamientos con CC o LTZ.	A
El "drilling" ovárico es una alternativa al tratamiento con gonadotropinas en casos seleccionados de pacientes infértiles con SOP resistentes a CC.	A
Las posibilidades de éxito de los tratamientos de baja complejidad disminuyen en ciclos sucesivos. La efectividad disminuye significativamente luego de 3 ciclos. No hay beneficio en superar los 6 ciclos de EOC+IA.	A
Luego de 3 ciclos de EOC con gonadotropinas + IA sin obtener embarazo, las TRA constituyen una opción diagnóstica y terapéutica.	B
No se puede recomendar una técnica específica de preparación seminal en la IA, ya que ninguna ha demostrado superioridad	A
En casos de EOC con gonadotropinas y letrozol se recomienda el uso de soporte de fase lútea con progesterona micronizada 200 a 400 mg por vía vaginal.	A
Si durante el seguimiento de la EOC se desarrollan 3 o más folículos se recomienda cancelar el ciclo por riesgo de embarazo múltiple de alto orden.	A

Referencias

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, et al.; International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology; World Health Organization. (2009a) "International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009". *Human Reprod* 2009; 24(11):2683-7.
2. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, et al.; International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology; World Health Organization. (2009b) "International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009". *Fertil Steril* 2009;92(5):1520-1524.
3. Deaton JL, Gibson M, Blackmer KM, Nakajima ST et al. A randomized, controlled trial of clomiphene citrate and intrauterine insemination in couples with unexplained infertility or surgically corrected endometriosis. *Fertil Steril* 1990; 54:1083-8.
4. Crosigniani PG, Walters DE. Clinical pregnancy and male subfertility; the ESHRE multicentre trial on the treatment of male subfertility. *European Society of Human Reproduction and Embryology. Hum Reprod* 1994; 9: 1112-8.
5. Ombelet W, Puttemans P, Bosmans E. Intrauterine insemination: a first-step procedure in the algorithm of male subfertility treatment. *Hum Reprod* 1995; 10 (Suppl 1):90-102.
6. Hughes EG. The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod* 1997;12:1865-72.
7. Zeyneloglu HB, Arici A, Olive DL et al. Comparison of intrauterine insemination with timed intercourse in superovulated cycles with gonadotropins: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1998; 69:486-91.
8. The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The management of infertility in secondary care. London: RCOG Press, 1998.
9. Van Waart J, Kruger TF, Lombard CJ et al. Predictive value of normal sperm morphology in intrauterine insemination (IUI): a structured literature review. *Hum Reprod Update* 2001; 7:495-500.
10. Duran HE, Morshedi M, Kruger T, Oehninger S. Intrauterine insemination: a systematic review on determinants of success. *Hum Reprod Update* 2002; 8:373-84.
11. Bensdorp AJ, Cohlen BJ, Heineman MJ et al. Intra-uterine insemination for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;(4):CD000360.
12. Cohlen BJ, Vanderkerckhove P, te Velde ER et al. Timed intercourse versus intra-uterine insemination with or without ovarian hyperstimulation for subfertility in men. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000360.
13. Check JH, Bollendorf A, Zaccardo M, Lurie D et al. Intrauterine insemination for cervical and male factor without superovulation. *Arch Androl* 1995; 35:135-41.
14. Steures P, van der Steeg, JW, Verhoeve HR et al. Does ovarian hyperstimulation in intrauterine insemination for cervical factor subfertility improve pregnancy rates? *Hum Reprod* 2004;19:2263-6.

15. Tummon IS, Asher LJ, Martin JS, Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril* 1997;68:8-12.
16. Tomlinson MJ, Amissah-Arthur JB, Thompson KA et al. Prognostic indicators for intrauterine insemination (IUI): statistical model for IUI success. *Hum Reprod* 1996;11:1892-6.
17. Campana A, Sakkas D, Stalberg A et al. Intrauterine insemination: evaluation of the results according to the woman's age, sperm quality, total sperm count per insemination and life table analysis. *Hum Reprod* 1996; 11:732-6.
18. Shulman A, Hauser R, Lipitz S et al. Sperm motility is a major determinant of pregnancy outcome following intrauterine insemination. *J Assist Reprod Genet* 1998; 15:381-5.
19. Nuojua-Huttunen S, Tomas C, Bloigu R, Tuomivaara L, Martikainen H. Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. *Hum Reprod* 1999;14:698-703.
20. Hendin BN, Falcone T, Hallk J, Nelson DR, et al. The effect of patient and semen characteristics on live birth rates following intrauterine insemination: a retrospective study. *J Assist Reprod Genet* 2000;17:245-52.
21. Montanaro Gauzi M, Kruger TF, et al. Stepwise regression analysis to study male and female factors impacting on pregnancy rate in an intrauterine insemination programme. *Andrologia* 2001; 33:135-41.
22. Steures P, van der Steeg JW, Mol BW, Eijkemans MJ, van der Veen F, Habbema JD, Hompes PG, Bossuyt PM, Verhoeve HR, van Kasteren YM, van Dop PA. CECERM (Collaborative Effort in Clinical Evaluation in Reproductive Medicine). Prediction of an ongoing pregnancy after intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2004; 82:45-51.
23. Merviel P, Lourdel E, Heraud M, et al. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): An analysis of 1038 cycles and a review of the literature. *Fertil Steril* 2010; 93:79-88.
24. Ragni G, Caliari I, Nicolosi AE, et al. Preventing high-order multiple pregnancies during controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination: 3 years experience using low-dose recombinant follicle-stimulating hormone and gonadotropin-releasing hormone antagonists. *Fertil Steril*. 2006; 85(3):619-24.
25. The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2008; 23(3):462-77.
26. Brown J, Farquhar C, Beck J, Boothroyd C, Hughes E. Clomiphene and anti-oestrogens for ovulation induction in PCOS. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009;(4) Article ID CD002249.
27. Agarwal SK, Buyalos RP. Clomiphene citrate with intrauterine insemination: is it effective therapy in women above the age of 35 years? *Fertil Steril* 1996; 65:759-63.
28. Ecochard R, Mathieu C, Royere D, Blache G, Rabilloud M, Czyba JC. A randomized prospective study comparing pregnancy rates after clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin before intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2000;73:90-3.
29. Athaullah N, Proctor M, Johnson NP. Oral versus injectable ovulation induction agents for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD003052.

30. Costello MF. Systematic review of the treatment of ovulatory infertility with clomiphene citrate and intrauterine insemination. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004; 44:93-102.
31. Guzick DS, Zeleznik A. Efficacy of clomiphene citrate in the treatment of luteal phase deficiency: quantity versus quality of preovulatory follicles. *Fertil Steril*. 1990 Aug; 54(2): 206-10.
32. Deaton JL, Gibson M, Blackmer KM, Nakajima ST, Badger GJ, Brumsted JR. A randomized, controlled trial of clomiphene citrate and intrauterine insemination in couples with unexplained infertility or surgically corrected endometriosis. *Fertil Steril*. 1990 Dec; 54(6):1083-8.
33. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of clomiphene citrate in women. *Fertil Steril*. 2006; 86(5 Suppl 1):S187-93.
34. Bhattacharya S, Harrild K, Mollison J, Wordsworth S, Tay C, Harrold A, McQueen D, Lyall H, Johnston L, Burrage J, Grossett S, Walton H, Lynch J, Johnstone A, Kini S, Raja A, Templeton A. Clomifene citrate or unstimulated intrauterine insemination compared with expectant management for unexplained infertility: pragmatic randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 337: a716.
35. Wordsworth S, Buchanan J, Mollison J, Harrild K, Robertson L, Tay C, Harrold A, McQueen D, Lyall H, Johnston L, Burrage J, Grossett S, Walton H, Lynch J, Johnstone A, Kini S, Raja A, Templeton A, Bhattacharya S. Clomifene citrate and intrauterine insemination as first-line treatments for unexplained infertility: are they cost-effective? *Hum Reprod* 2011;26(2):369-75.
36. Biljan MM, Hemmings R, Brassard N. The outcome of 150 babies following the treatment with letrozole or letrozole and gonadotropins. *Fertil Steril* 2005; 84 (supp.1); O-231, Abstract 1033.
37. Tulandi T, Martin J, Al-Fadhli R, Kabli N, Forman R, et al. Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2006; 85(6):1761-5.
38. Raedah Al-Fadhli, Camille Sylvestre, William Buckett, Seang Lin Tan, Togas Tulandi. A randomized trial of superovulation with two different doses of letrozole. *Fertil Steril* 2006; 85:161- 4.
39. Casper RF, Mitwally MF. Use of the aromatase inhibitor letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome. *Clin Obstet Gynecol*. 2011 Dec; 54(4):685-95.
40. He D, Jiang F. Meta-analysis of letrozole versus clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online*. 2011 Jul; 23(1):91-6.
41. Montville CP, Khabbaz M, Aubuchon M, Williams DB, Thomas MA. Luteal support with intravaginal progesterone increases clinical pregnancy rates in women with polycystic ovary syndrome using letrozole for ovulation induction. *Fertil Steril*. 2010; 94(2):678-83.
42. Misso ML, Wong JL, Teede HJ, Hart R, Rombauts L, Melder AM, Norman RJ, Costello MF. Aromatase inhibitors for PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012 May; 18(3):301-12.
43. 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):CD005356.
44. Gerli S, Casini ML, Unfer V, Costabile L, Bini V, Di Renzo GC. Recombinant versus urinary follicle-stimulating hormone in intrauterine insemination cycles: a prospective, randomized analysis of cost effectiveness. *Fertil Steril* 2004; 82:573-8.

45. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29:181.
46. Gjonnaes H. Polycystic ovarian syndrome treated by ovarian electrocautery through the laparoscope. *Fertil Steril* 1984; 41:20.
47. Daniell JF, Miller W. Polycystic ovaries treated by laparoscopic laser vaporization. *Fertil Steril* 1989; 51:232
48. Farquhar C, Lilford RJ, Marjoribanks J, Vandekerckhove P. Laparoscopic 'drilling' by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(3):CD001122.
49. Boomsma CM, Heineman MJ, Cohlen BJ, Farquhar C. Semen preparation techniques for intrauterine insemination. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD004507
50. Goldberg J, Mascha E, Falcone T, Attaran M. Comparison of intrauterine and intracervical insemination with frozen donor sperm: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1999; 72:792-5.
51. O'Brien P, Vandekerckhove P. Intrauterine versus cervical insemination of donor sperm for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000317.
52. Ragni G, Maggioni P, Guermandi E, Testa A, Baroni E, Colombo M, Crosignani PG. Efficacy of double intrauterine insemination in controlled ovarian hyperstimulation cycles. *Fertil Steril* 1999; 72:619- 22.
53. Cantineau AE, Heineman MJ, Cohlen BJ. Single versus double intrauterine insemination (IUI) in stimulated cycles for subfertile couples. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD003854.
54. Osuna C, Matorras R, Pijoan JL, Rodríguez-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; 82:17-24.
55. Fuh KW, Wang X, Tai A, Wong I, Norman I. Intrauterine insemination: effect of the temporal relationship between the luteinizing hormone surge, human chorionic gonadotrophin administration and insemination on pregnancy rates. *Hum Reprod* 1997; 12:2162-6.
56. Claman P, Wilkie V, Collins D. Timing intrauterine insemination either 33 or 39 hours after administration of human chorionic gonadotropin yields the same pregnancy rates as after superovulation therapy. *Fertil Steril* 2004; 82:13-6.
57. Cantineau AE, Janssen MJ, Cohlen BJ. Synchronised approach for intrauterine insemination in subfertile couples. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Apr 14; (4):CD006942.
58. Saleh A, Tan SL, Biljan MM, Tulandi T. A randomized study of the effect of 10 minutes of bed rest after intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2000 Sep;74(3): 509-11.
59. Erdem A, Erdem M, Atmaca S, Guler I. Impact of luteal phase support on pregnancy rates in intrauterine insemination cycles: a prospective randomized study. *Fertil Steril* 2009; 91: 2508-2513.
60. Kyrou D, Fatemi H, Tournaye H, Devroe P. Luteal phase support in normoovulatory women stimulated with clomiphene citrate for intrauterine insemination: need or habit? *Human Reproduction*, 2010; 25(10): 2501-2506.

IX. RECOMENDACIONES PARA REALIZAR TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA (ALTA COMPLEJIDAD)

El glosario de terminología en Técnicas de Reproducción Asistida (TRA) del ICMART y la OMS define TRA como: “Todos los tratamientos o procedimientos que incluyen manipulación tanto de ovocitos como de espermatozoides o embriones humanos para el establecimiento de un embarazo. Esto incluye, pero no está limitado sólo a la fecundación in vitro (FIV) y la transferencia embrionaria (TE), la transferencia intratubárica de gametos, la transferencia intratubárica de cigotos o embriones, y el útero subrogado. Las TRA no incluyen la inseminación artificial”.⁽¹⁾

Las TRA constituyen tratamientos de alta complejidad que requieren personal especializado, infraestructura y equipamientos apropiados con capacidad de funcionar siete días a la semana en los periodos en que se realizan ciclos terapéuticos.

Las personas que requieran de esta tecnología, idealmente debieran ser evaluadas en diferentes instancias de la red asistencial y luego derivadas a centros de alta complejidad certificados para realizar TRA. Dicha certificación será otorgada por un equipo conformado por representantes del Ministerio de Salud (MINSAL) y la Sociedad Chilena de Medicina Reproductiva (SOCMER) siguiendo los procedimientos desarrollados por la Red Latinoamericana de Reproducción Asistida (REDLARA).

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

1. Fecundación in vitro (FIV)

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

Indicaciones:

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

Entre otras, las indicaciones habituales son:

- Daño irreparable de las trompas de Falopio.
- Ausencia de trompas de Falopio.
- Endometriosis moderada o severa.
- Factores tubo-peritoneal no reparables mediante cirugía.

- Limitación moderada o severa de la capacidad fecundante de los espermatozoides.
- Disfunciones coitales sin solución psicológica o farmacológica.
- Infertilidad de causa desconocida.
- Infertilidad en mujeres mayores o en mujeres con reserva ovárica disminuida.
- Falla repetida a terapias de menor complejidad.

Factor Tuboperitoneal: Aproximadamente el 25% de la infertilidad es atribuible a una patología tubárica. ⁽²⁾ No más del 60% de las personas logran un embarazo luego de la cirugía tubárica, por laparoscopia o por laparotomía; la cirugía tiene escaso rendimiento en casos de un síndrome adhesivo pélvico severo, así como casos de obstrucción tubaria bilateral, daño severo en las fimbrias, cirugías previas sobre trompas y otros. En estos casos, la FIV es la mejor alternativa de tratamiento. ⁽³⁾ La salpingectomía bilateral es una indicación absoluta de FIV.

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

Factor Masculino: Si bien la FIV puede resolver factores masculinos muy severos, en la actualidad, con el advenimiento de la inyección intracitoplasmática de espermatozoides, ⁽⁴⁾ la FIV se usa preferentemente cuando existe al menos un millón de espermatozoides con motilidad rápida y progresiva luego de un swim-up o separación por gradientes de densidad, con más del 4 % de espermatozoides normales de acuerdo a la morfología estricta de Kruger. Por esto está indicada sólo en las formas Leves o Moderadas que no logran embarazo luego de la IAH.

Infertilidad Sin Causa Aparente (ISCA): Aproximadamente un 10% de las parejas infértiles tienen este diagnóstico, luego de los exámenes de rutina y el algoritmo propuesto. ⁽⁵⁾ En forma empírica, la FIV representa una alternativa diagnóstico-terapéutica luego de tres intentos fallidos de IIU con EOC.

Factores pronósticos en FIV.

- Edad de la mujer:** Está demostrado que a medida que aumenta la edad de la mujer, disminuye la chance de embarazo en ciclos de FIV, así como en cualquier otra alternativa terapéutica. El efecto adverso de la edad en los resultados de la FIV, es mayor en mujeres mayores de 35 años. ^(6, 7, 8)
- Número de embriones transferidos al útero:** Está demostrado que la transferencia de dos embriones mejora las probabilidades de embarazo respecto de la transferencia de sólo un embrión. Por otra parte, la transferencia de tres embriones, no aumenta significativamente la probabilidad de embarazo respecto de la transferencia de dos embriones. También está demostrado que al transferir más embriones, aumenta la probabilidad de embarazo múltiple. Así, la transferencia de dos embriones genera una tasa de embarazo gemelar de un 20% con un 2% de múltiples de alto orden dependiendo de la edad de la mujer. La transferencia de tres embriones genera una probabilidad de embarazo gemelar de un 33% y 10 % de múltiples de alto orden. ^(9,10)

- c. Reserva Ovárica y resultados de FIV:** Diversos estudios reportan la asociación entre reserva ovárica disminuida y un efecto negativo en los resultados de una FIV. ⁽¹¹⁾ Existen fundamentalmente tres marcadores de respuesta ovárica a la EOC. Estos son la medición de FSH en los primeros cinco días del ciclo, el recuento de folículos antrales (AFC) en ese mismo periodo, y la medición de hormona anti-mülleriana (AMH) en cualquier momento del ciclo menstrual.

En relación a los títulos de FSH y resultado de FIV, el aumento de la FSH plasmática se asocia con bajas tasas de embarazo en FIV. ⁽⁷⁾

AFC es considerado un mejor predictor que la determinación de FSH. Este examen se realiza mediante USTV en el día 3 del ciclo y se deben identificar en cada ovario los folículos entre 2 y 9 mm inclusive. Si se identifican menos de 7 folículos antrales, sumando el resultado de ambos ovarios, se puede predecir una baja respuesta ovárica a la EOC. ^(11,12)

AMH es una glicoproteína producida por los folículos antrales y preantrales, por lo tanto es reflejo del pool de folículos en el ovario. Por esto es utilizada para evaluar la reserva ovárica y como predictor de respuesta a los ciclos FIV. Las mujeres con AMH baja tienen mayor riesgo de una baja respuesta a la EOC en ciclos FIV. ^(11,13)

- d. Historia reproductiva:** Haber tenido un embarazo previo o hijo vivo está asociado a una mejor tasa de éxito en este tratamiento. ^(11,14)
- e. Presencia de hidrosalpinx:** Hidrosalpinx es la dilatación de la trompa de Falopio que frecuentemente se asocia con obstrucción distal. Los resultados de una FIV se ven severamente afectados en presencia de hidrosalpinx. El efecto negativo se circunscribe a baja tasa de implantación, pérdida gestacional temprana y baja tasa de embarazo. La salpingectomía en estos casos mejora la tasa de embarazo y la tasa de nacimiento. ⁽¹⁵⁾
- f. Obesidad en la mujer:** La pérdida de peso en mujeres obesas infértiles mejora la respuesta ovárica a la estimulación hormonal y la tasa de embarazo en todas las formas de tratamiento de medicina reproductiva (baja o alta complejidad). La obesidad es también un factor de riesgo para aborto espontáneo en los ciclos de FIV o ICSI. Una reciente revisión sistemática de la literatura y meta-análisis hace extensivos estos hallazgos a las pacientes con sobrepeso. ⁽¹⁶⁾
- g. Tabaco y Estrés:** El consumo de tabaco está asociado a una disminución en la tasa de éxito en FIV. ⁽¹⁷⁾ El estrés generado por la infertilidad y otras formas de disfunción reproductiva constituye un trauma psicológico para muchas personas. Se ha observado que las parejas sometidas a un elevado nivel de estrés, y que inician un ciclo de FIV-ICSI, pueden tener peores resultados gestacionales. ⁽¹⁸⁾ Es necesario disponer de apoyo y soporte psicológico por personal especializado dentro del equipo FIV. ⁽¹⁹⁾

Complicaciones de las técnicas de Reproducción Asistida

- **Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO).** Es una respuesta sistémica exagerada a la estimulación ovárica, caracterizada por un amplio espectro de manifestaciones clínicas y de laboratorio. Se clasifica en leve, moderado o severo de acuerdo al grado de distensión abdominal, agrandamiento de los ovarios y complicaciones respiratorias, hemodinámicas y metabólicas. ⁽¹⁾ Es clasificado como severo, cuando se tiene que indicar hospitalización.

Aunque el cuadro se presenta habitualmente en el periodo post ovulatorio, 7 a 10 días después de la aspiración folicular, existen signos y síntomas predictivos que pueden ser observados tempranamente durante la fase de estimulación.

Factores de Riesgo: ⁽²⁰⁾

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

Manifestaciones Clínicas ⁽²⁰⁾

La fisiopatología de este síndrome explica la diversidad de signos y síntomas que presenta: distensión abdominal, náuseas y vómitos, diarrea, anorexia, disnea, oligoanuria, aumento de peso, hemoconcentración, leucocitosis, hiponatremia, hiperkalemia, ascitis, derrames pleurales o pericárdicos, distress respiratorio del adulto, hipercoagulabilidad y fenómenos tromboembólicos. La evolución del cuadro clínico es habitualmente autolimitada, y su regresión ocurre generalmente en un plazo de 10 a 14 días, con un adecuado soporte metabólico y hemodinámico de los pacientes durante ese periodo. La remisión de las manifestaciones se ha visto que van en paralelo con la disminución de los niveles de hCG plasmática exógena, utilizada habitualmente en los ciclos de estimulación ovárica; de hecho, la obtención de un embarazo, con la consiguiente elevación de hCG puede prolongar o empeorar el cuadro.

Manejo ^(20,21)

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

Prevención del SHO: ⁽²⁰⁾

- Reconocer las pacientes con factores de riesgo.
- Ajustar los esquemas desde el inicio del tratamiento de la EOC, mediante ecografías periódicas y cuando sea necesario, medición de estradiol.
- Preferir el uso de Progesterona como terapia adjunta de la fase lútea y en los casos de riesgo, evitar el uso de hCG en fase lútea.
- Realizar coasting o desaceleración en la administración de las gonadotrofinas para disminuir la intensidad de la estimulación hormonal sobre los ovarios.
- Suspender la EOC y no gatillar la maduración oocitaria final, con lo cual se suspende el ciclo de TRA.
- Si el riesgo de SHO es severo y no se puede suspender el ciclo, evitar la transferencia

embrionaria en ese ciclo por el agravamiento de los síntomas si estos coexisten con un embarazo. En esos casos se recomienda la criopreservación de óvulos o embriones.

- Utilizar agonistas de GnRH en vez de hCG para la maduración oocitaria final.
- Eventual uso profiláctico de albúmina humana e.v., lo cual es controvertido.

Manejo SHO ^(20, 21)

Manejo Ambulatorio:

- Reposo y analgésicos.
- Hidratación oral.
- Instruir sobre síntomas y signos de alerta, manteniendo un registro de volumen urinario, medición de circunferencia abdominal y peso diario.

Criterios de Hospitalización:

- Abdomen muy distendido, ascitis.
- Signos de irritación peritoneal.
- Náuseas o dolor abdominal que provocan intolerancia a los alimentos.
- Vómitos o diarrea.
- Hipotensión.
- Disminución de capacidad ventilatoria.
- Disnea.
- Exámenes de laboratorios alterados: Hematocrito >48%, Sodio < 135 mEq/L, Potasio > 5 mEq/L.

Manejo Intrahospitalario:

Debe realizarse en Unidades de Tratamiento Intensivo (UTI), ante la eventualidad de una falla multiorgánica, especialmente renal y pulmonar; por ello, un Centro de Alta Complejidad que realice TRA, debe tener acceso a una UTI. El manejo incluye entre otras cosas, examen físico diario, incluyendo el peso, y balance hidroelectrolítico estricto, oximetría de pulso, exámenes diarios de laboratorio, ultrasonografía abdominal/radiografía de tórax; aporte inicial de volumen con cristaloides y/o albúmina humana, en caso de insuficiente respuesta hemodinámica, profilaxis de trombosis (métodos mecánicos y heparina de bajo peso molecular s.c.); y paracentesis (en caso de disnea severa).

- **Hemorragia vaginal y/o abdominal.** Es una complicación que puede ocurrir durante la culdocentesis para aspiración folicular. En general los episodios hemorrágicos de la pared vaginal son auto-limitados y se resuelven con compresión local. Sin embargo ocasionalmente pueden perforarse pequeñas arteriolas que obliguen a suturar un vaso vaginal. Por otra parte los cuadros hemorrágicos intra-abdominales ocurren como consecuencia de perforación de un vaso que rodea al ovario o del ligamento ancho. En general estos accidentes se originan en aspiraciones foliculares en que la anatomía pelviana está distorsionada. Esta complicación está muy

relacionada con la experiencia del operador. La frecuencia de la hemorragia intra-abdominal es baja, reportándose en un 0,06 % ⁽²²⁾ a 0,34% ⁽²³⁾ de las aspiraciones foliculares.

- **Infección:** Las infecciones post operatorias son poco frecuentes. Pueden generarse por la inoculación de gérmenes presentes en la vagina, durante culdocentesis. También pueden resultar de la punción inadvertida de quistes endometriósicos. En general se recomienda el uso de antibióticos profilácticos durante la culdocentesis. La ocurrencia de cuadros sépticos post operatorios es de un 0,03 % ⁽²²⁾ a 0,24%. ⁽²⁴⁾
- **Embarazo múltiple:** La multigestación es internacionalmente considerada una complicación asociada a TRA generando efectos adversos tanto maternos como perinatales, destacando el parto prematuro asociado a altos índices de morbilidad perinatal, incremento exponencial de los costos neonatales, y los asociados a la morbilidad de estos niños. Entre los riesgos maternos, se destacan principalmente las complicaciones hipertensivas (pre-eclampsia, eclampsia) y procesos sépticos. Si bien para muchas parejas, el embarazo gemelar es considerado un éxito terapéutico, la prematuridad asociada a esta condición, somete a los fetos y los recién nacidos, a riesgos mayores que los que resultan de embarazos únicos. En relación a la multigestación de alto orden (trillizos, cuádruples, quintuples y otros), estos deben ser considerados siempre como una complicación y deben ser prevenidos reduciendo la transferencia embrionaria a un máximo de dos embriones, como se ha hecho ver previamente.

2. Criopreservación

Es la congelación o vitrificación y posterior almacenamiento de gametos, cigotos embriones o tejido gonadal. ⁽¹⁾ La utilización de la criopreservación (CP) en Medicina Reproductiva se remonta a los años 50, siendo los espermatozoides las primeras células en ser conservadas mediante esta tecnología. Actualmente, su uso se ha extendido a otras áreas de la medicina, demostrando una gran utilidad la criopreservación de tejido ovárico, testicular y médula ósea particularmente en el ámbito oncológico. En el ámbito reproductivo, la criopreservación y últimamente, la técnica de vitrificación, de ovocitos, cigotos y embriones, así como la criopreservación de tejido testicular y ovárico, han ampliado las posibilidades terapéuticas de muchas personas. ⁽²⁵⁾

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

Objetivos de la CP

- Disminuir las posibilidades de embarazo múltiple, sin afectar la eficiencia del procedimiento. Esto se logra al reducir el número de embriones a transferir, lo que habitualmente trae consigo una disminución de la tasa de embarazo con embriones frescos. A ello se debe sumar la tasa de embarazos al transferir embriones congelados. Así, la tasa acumulativa de embarazo suma la probabilidad de embarazo con embriones frescos y congelados, manteniendo adecuadas tasas de embarazo, con bajas tasas de multigestación.
- Disminuir riesgos de SHO severo, permitiendo la transferencia diferida de embriones.

- Disminuir los costos para las personas. Esto resulta de disminuir el número de ciclos de estimulación hormonal y aspiraciones foliculares necesarias para lograr un bebé; y también resulta de evitar los enormes gastos asociados a multigestación y cuidado simultáneo de varios bebés.
- Disminución del estrés de las personas ante el fracaso de una primera transferencia, ya que mantiene las posibilidades de un embarazo con la transferencia de embriones congelados.
- Aumentar el número de personas que tengan acceso a tratamiento ya que de un ciclo de estimulación y aspiración folicular, se pueden lograr más de un intento de embarazo

Etapas del desarrollo pre-implantacional para congelación/vitrificación

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

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

Preparación del endometrio para la transferencia de embriones congelados /descongelados:

Existen dos modalidades:

a. Transferencia en un ciclo natural o ciclo natural modificado.

Se llama ciclo natural a aquel en el que no se aportan drogas durante el ciclo menstrual; en el ciclo modificado se agrega al ciclo natural, gonadotrofina coriónica (hCG) para desencadenar ovulación.⁽¹⁾ En ambos casos, la descongelación de embriones se realiza después de la ovulación, sincronizando el día en que se desencadena la ovulación, con el día, respecto a la aspiración folicular, en que los embriones fueron congelados o vitrificados. La transferencia propiamente tal puede hacerse el mismo día de la descongelación o en días sucesivos siendo la etapa de blastocisto, equivalente al quinto día, el último día para la transferencia embrionaria. Por cierto, sólo debe transferirse embriones que han sobrevivido a la descongelación e, idealmente, embriones que han avanzado en la etapa de desarrollo. Esto no aplica para embriones criopreservados en etapa de blastocisto. Con la tecnología usada actualmente de vitrificación embrionaria, la sobrevida embrionaria al desvitrificar es cercana al 97% (26) y las tasas de embarazo clínico son de un 28%.⁽⁹⁾ Es frecuente adicionar Progesterona (P) en dosis de 400 mg diarios por vía vaginal después de la ovulación.

b. Transferencia en un ciclo preparado con terapia de reemplazo hormonal (TRH). En primer lugar debe bloquearse el reclutamiento folicular espontáneo. Esto se puede realizar usando análogos de GnRH desde la fase lútea previa o con dosis altas de Estradiol (6 mg/día) desde el tercer día del ciclo menstrual. El objetivo siguiente es inducir la proliferación endometrial con Estradiol en dosis equivalentes a 4 a 6 mg por día, administrado por vial oral o transdérmico. Cuando el endometrio alcanza un grosor, considerado apropiado (habitualmente ≥ 6 milíme-

tros), se debe agregar P en dosis que varían según la vía de administración. Si es P intramuscular, la dosis diaria debe ser 100 mg. Si es vía vaginal, se usan 600 a 800 mg diarios. Si es anillo liberador de P, este libera una dosis fija de P en forma constante y no requiere suplementación adicional hasta que se documenta el embarazo en cuyo caso se recomienda adicionar P en tabletas vaginales en dosis de 400 mg diarios. No existe evidencia suficiente para recomendar algún esquema en particular.⁽²⁷⁾ Los criterios para descongelación y transferencia embrionaria siguen el mismo patrón del ciclo natural, asumiendo que el día en que se agrega P equivale al día de la aspiración folicular o día de ovulación.

3. Resultados en Fertilización Asistida en Chile y Latinoamérica

Fuente, Red Latinoamericana de Reproducción Asistida (REDLARA), 1990–2009 (9,28).

En 1984, seis años después de Louise Brown, nace en Chile el primer bebé fruto de un procedimiento de FIV. De ahí en adelante las TRA se expandieron con la formación de nuevos centros y la incorporación de nuevas tecnologías. Sin embargo no existía un registro que permitiera evaluar los resultados obtenidos.

Es por eso que en 1990, tras una iniciativa generada en Chile, se fundó el Registro Latinoamericano de Reproducción Asistida (RLA), el primer registro multicéntrico y multinacional del mundo.

Los centros que reportan sus resultados conforman REDLARA (135 centros en 11 países) informaron 38.020 procedimientos de TRA realizados el año 2009.

Como se observa en la figura 1, en el año 2009 Chile representó el 5% de los ciclos realizados ese año en REDLARA, mostrando un aumento sostenido desde el inicio del registro (Figura 2.). Estos se distribuyen en centros de la región metropolitana, Concepción y Viña del Mar.

Figura 1. Número de ciclos iniciados por país. RLA, 2009

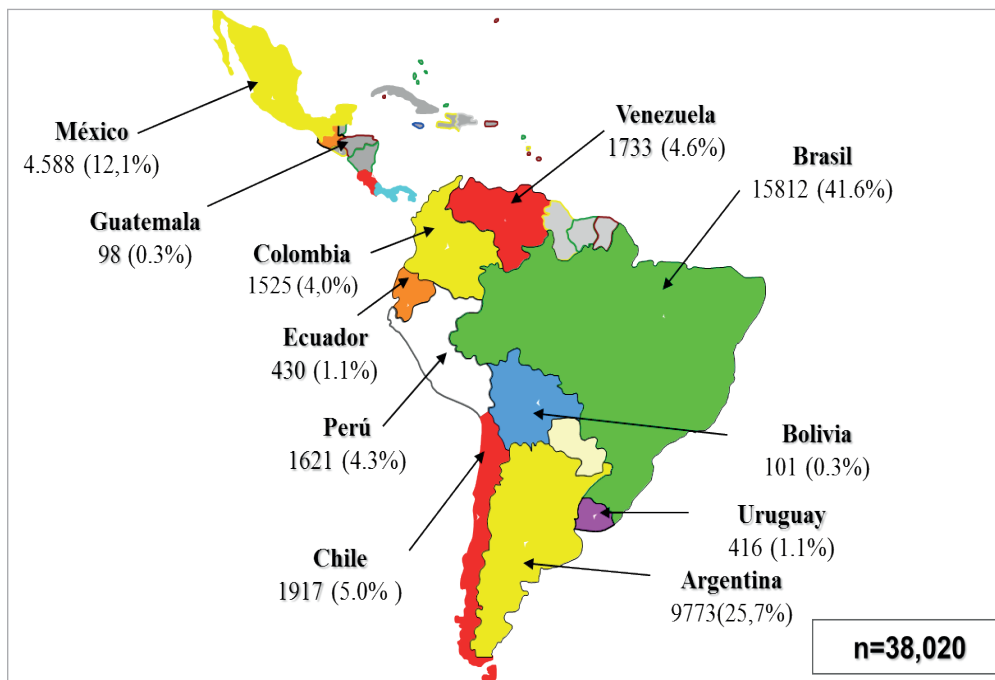
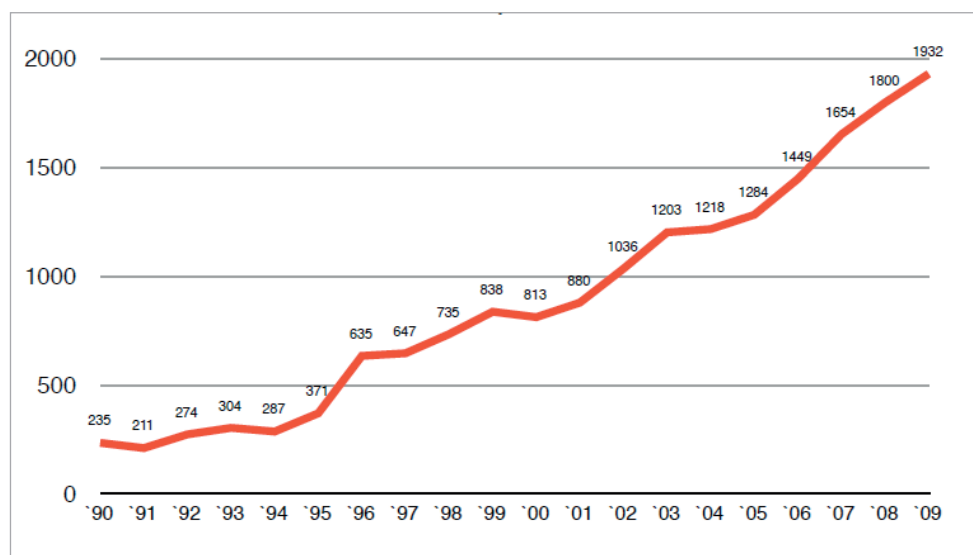


Figura 2. Número de ciclos iniciados en Chile por año reportados al Registro Latinoamericano de Reproducción Asistida, 1990-2009.



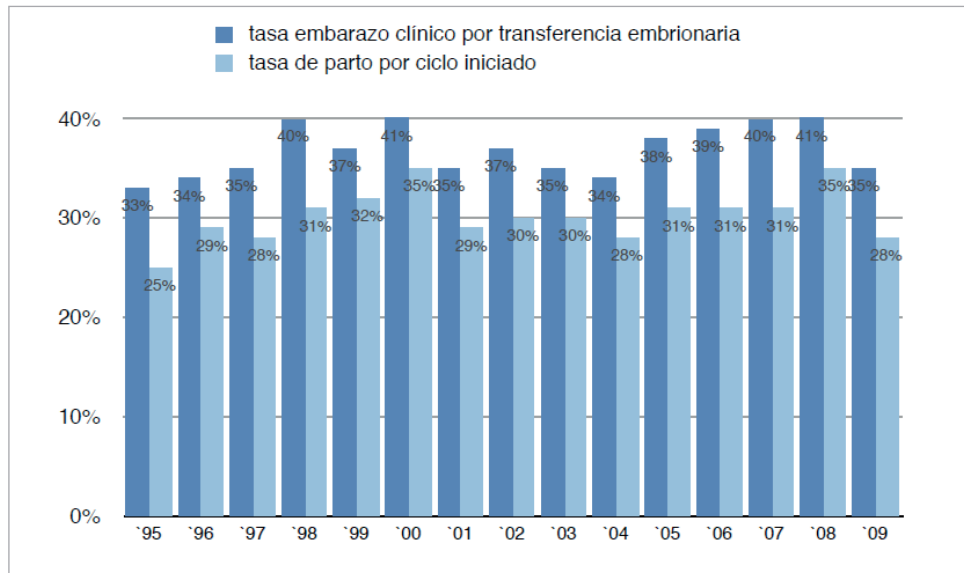
Los procedimientos de fertilización asistida más realizados son la FIV/ICSI, existiendo preferencia por el ICSI que se realiza en un 85% de los casos en comparación con FIV con sólo un 15 %. La edad de las mujeres que se someten a procedimientos de reproducción asistida en la región continúa aumentando en comparación con reportes anteriores. Así, un 46% de las transferencias embrionarias de FIV/ICSI fue en mujeres ≤ 34 años, 42% en mujeres de 35-39 y 12% en mujeres de 40 años o más.

En Latinoamérica, el total de procedimientos, 27.174 ciclos correspondieron a FIV/ICSI, realizándose 24.930 aspiraciones con 21.390 transferencias embrionarias donde en el 43% se transfirieron 2 embriones. Del total de aspiraciones realizadas, la causa que con mayor frecuencia se presentó fue el factor masculino con un 28% y el segundo lugar lo ocupó el grupo de causas agrupadas en factor femenino no tubario.

El total de embarazos clínicos en el grupo FIV/ICSI fue de 7.500, el total de partos fue de 5.681 y el total de RN vivos fue de 7.141.

En Chile, el año 2009 la tasa de embarazo clínico por transferencia embrionaria fue del 35%, mientras que la tasa de embarazo por ciclo iniciado fue del 28% (Figura 3). La edad sigue siendo uno de los factores pronósticos más importantes lo que se ve reflejado en la tasa de parto por transferencia por edad, siendo esta en el año 2009 de 34% para las mujeres menores de 34 años, de 27 % para las mujeres de entre 35-39 años y de solo un 9 % para las mujeres mayores de 40 años.

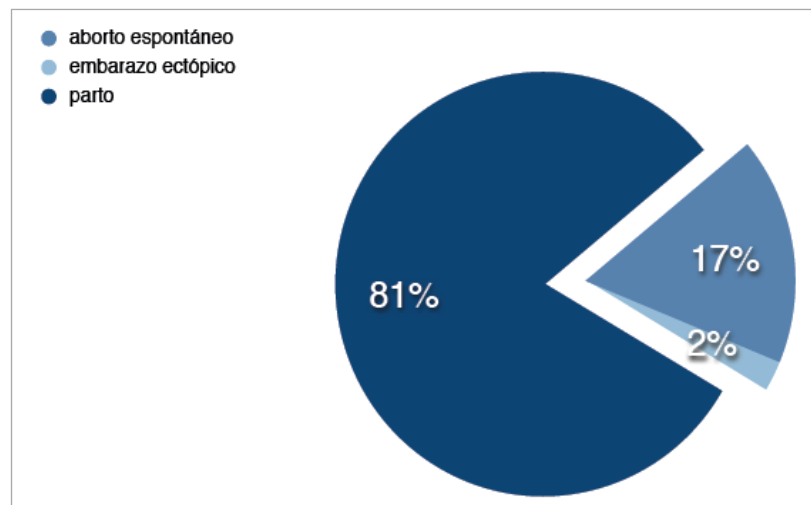
Figura 3. Tasa de embarazo clínico por transferencia embrionaria y tasa de parto por ciclo iniciado en Chile, 1995-2009.



En número de gestaciones múltiples como es de esperar fue mayor en la medida que se transferían más embriones. En los ciclos donde se transfirieron 2 embriones el porcentaje de embarazo doble fue de un 20 % y un 2 % para embarazos de mayor orden.

En Latinoamérica el 28,5 % de los embarazos clínicos presentó un aborto espontáneo, y el 1,4% presentó un embarazo ectópico. En Chile (Figura 4), 17 % de los embarazos clínicos presentó un aborto espontáneo, y el 2% presentó un embarazo ectópico.

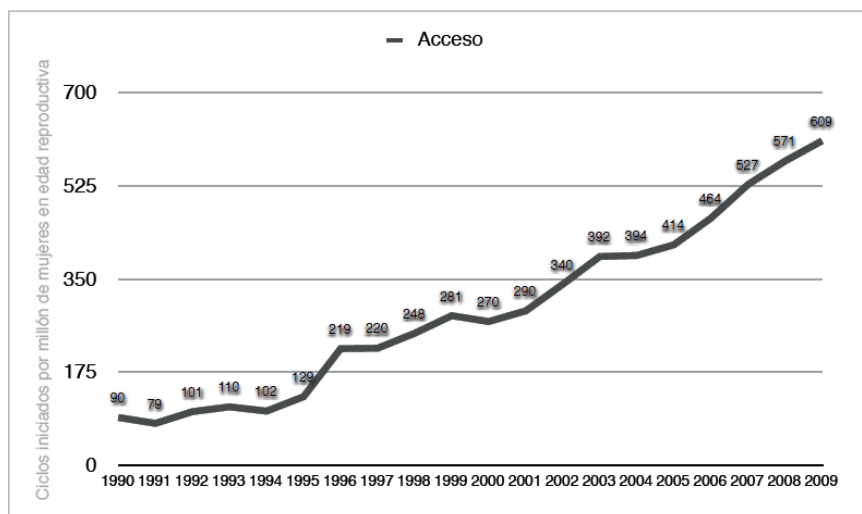
Figura 4. Devenir de los embarazos clínicos producto de TRA realizadas en Chile, 1990-2009.



A pesar que desde el año 1990 ha existido un sostenido aumento en el número de procedimientos de reproducción asistida en Chile, estos valores son extremadamente bajos comparados con otros países. Como se observa en la figura 3, al año 2009 se realizaron 609 procedimientos de reproducción asistida por millón de mujeres en edad fértil, muy por debajo de los 7000 a 20000 procedimientos

por millón de mujeres en edad fértil que se realizan en países Europeos (Ver también: "Estado de la Enfermedad y Magnitud del Problema" en la Introducción a la Guía).

Figura 5. Acceso a Técnicas de Reproducción Asistida en Chile, 1990-2009.



Al evaluar la principal complicación de las TRA, esto es la multigestación y sus consecuencias, se ha observado un progresivo aumento de los embarazos únicos pasando de un 52% en 1995 a un 79% en el 2009 (Figura 6). El embarazo gemelar doble disminuyó de 33 a 20% y el múltiples de alto orden de 15 a 2% en ese mismo período. Esta disminución es muy importante y se debe en gran medida a la toma conciencia de los médicos y las parejas infértiles de los riesgos y beneficios de las TRA reflejada en una disminución sostenida del número de embriones transferidos (Figura 7).

Figura 6. Distribución de embarazos clínicos gracias a TRA según orden gestacional. Chile 1995-2009.

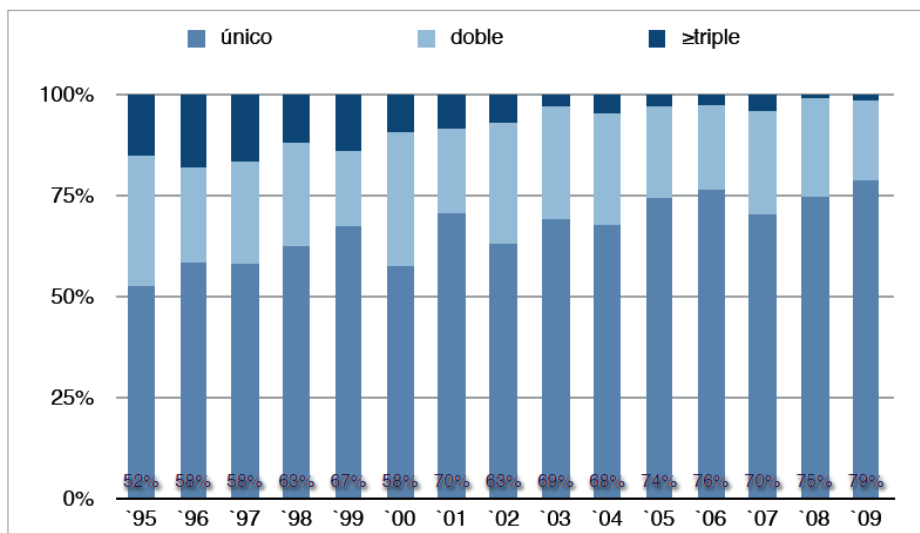
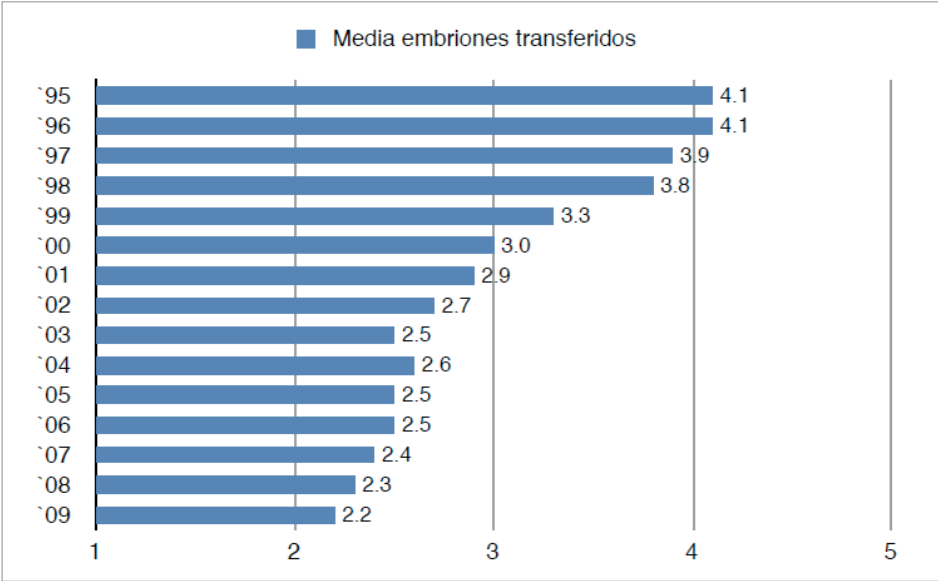


Figura 7. Media de embriones transferidos en mujeres sometidas a TRA.
Chile 2005–2009.



Como se muestra en la tabla 1, los embarazos múltiples tienen un alto riesgo de prematuridad. Esto se traduce en un importante aumento del riesgo de mortalidad perinatal; de 2,3 veces para los gemelares dobles y de 9,6 veces para los múltiples de alto orden (tabla 2).

Tabla 1: Frecuencia de prematuridad de acuerdo al orden gestacional de bebés nacidos gracias a técnicas de reproducción asistida⁴.
Chile 1990–2009.

	Único	Doble	≥ Triple	Total
20–31 SA	65	79	76	220
33–36 SA	288	506	134	928
≥ 37 SA	2.344	401	17	2.762
Total	2.697	986	227	3.910
Prematuridad (<37 SA)	13%	59%	93%	29%
RR (IC 95%)	1	4,5 (4,0 – 5,0)	7,0 (6,4 – 7,8)	NC

**Tabla 2: Mortalidad perinatal de acuerdo al orden gestacional de bebés nacidos gracias a técnicas de reproducción asistida⁵.
Chile 1990-2009.**

	Único	Doble	≥ Triple	Total
Bebés nacidos	2.933	2.120	777	5.830
Bebés vivos	2.791	2.039	713	5.543
Mortinatos	15	18	36	69
Mortineonatos	8	22	25	55
Desconocido	119	41	3	163
Mortalidad perinatal	0,8%	1,9%	7,9%	2,1%
RR	1	2,3 (1,4 - 4,0)	9,6 (6,0 - 15,4)	NC

Estos datos nacionales y de REDLARA refuerzan la recomendación de transferir no más de 2 embriones por ciclo, lo que requiere el respaldo de un programa de criopreservación embrionaria.

4. Recomendaciones

La probabilidad de embarazo en TRA disminuye según aumenta la edad de la mujer. Esto se hace más pronunciado desde los 35 años.	A
La probabilidad de embarazo en TRA aumenta al transferir 2 embriones respecto de uno. Concomitantemente la probabilidad de embarazo múltiple aumenta a 20-25%.	A
La presencia de hidrosalpinx ejerce un efecto negativo en el éxito de las TRA. En este caso la salpingectomía es el tratamiento de elección antes de realizar estos tratamientos.	A
La obesidad y también el sobrepeso en la mujer son factores de mal pronóstico para resultado de las TRA.	A
Las personas deben ser informadas de que el consumo de tabaco puede influir negativamente en el éxito de las TRA.	GPP
Se recomienda la transferencia de un máximo de dos embriones con el objetivo de minimizar el riesgo de embarazo múltiple de alto orden.	A
La criopreservación de embriones permite disminuir las tasas de multigestación y aumenta la tasa acumulativa de embarazo y parto.	A
El apoyo psicosocial a parejas en TRA contribuye a mejorar la calidad de vida independiente del resultado obtenido	B
En casos de factor masculino severo el procedimiento de ICSI es la alternativa que ofrece las mejores posibilidades de fecundación y embarazo en tratamientos autólogos.	A
Las tasas de embarazo clínico, tasa de embarazo en curso y tasa de implantación mejoran con la transferencia embrionaria guiada por ultrasonografía abdominal.	A
El apoyo de la fase lútea en los ciclos de TRA se asocia con una mayor tasa de implantación y embarazo.	A

Referencias

1. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. *Fertility and Sterility* Vol. 92, No. 5, November 2009.
2. Saunders RD, Shwayder JM, Nakajima ST. Current methods of tubal patency assessment. *Fertil Steril*. 2011;95(7):2171-9.
3. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Committee opinion: role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. 2012 Mar;97(3):539-45.
4. Palermo G, Joris H, Devroey P, et al. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet*. 1992 4; 340(8810):17-8.
5. Pandian Z, Gibreel A, Bhattacharya S. In vitro fertilisation for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Apr 18;4: CD003357.
6. Sharma V, Allgar V, Rajkhowa M. Factors influencing the cumulative conception rate and discontinuation of in vitro fertilization treatment for infertility. *Fertil Steril* 2002;78:40-46.
7. Sabatini L, Zosmer A, Hennessy EM, et al. Relevance of basal serum FSH to IVF outcome varies with patient age. *Reprod Biomed Online* 2008;17:10-19.
8. Wang YA, Healy D, Black D, Sullivan EA. Age-specific success rate for women undertaking their first assisted reproduction technology treatment using their own oocytes in Australia, 2002-2005. *Hum Reprod* 2008; 23:1633-1638.
9. Schwarze JE, Crosby J, Zegers-Hochschild F (eds.) en representación de SOCMER. 20 años de Reproducción Asistida en Chile, 1990-2009. SOCMER, Santiago de Chile, 2012.
10. Pandian Z, Bhattacharya S, Ozturk O, et al, Templeton A. Number of embryos for transfer following in-vitro fertilisation or intra-cytoplasmic sperm injection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Apr 15; (2):CD003416.
11. Van Loendersloot LL, van Wely M, Limpens J, et al. Predictive factors in in vitro fertilization (IVF): a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update* 2010; 16(6):577-89.
12. Hsu A, Arny M, Knee AB, Bell C, et al. Antral follicle count in clinical practice: analyzing clinical relevance. *Fertil Steril*. 2011; 95(2):474-9.
13. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, et al. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update*. 2010; 16(2):113-30.
14. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. *Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems*. Commissioned by the National Institute for Clinical Excellence. London: RCOG Press, 2004.
15. Johnson N, van Voorst S, Sowter MC, et al. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD002125.
16. Rittenberg V, Seshadri S, Sunkara SK, et al. Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2011; 23(4):421-39.
17. Saleh RA, Agarwal A, Sharma RK, et al. Effect of cigarette smoking on levels of seminal oxidative stress in infertile men: A prospective study. *Fertil Steril*. 2002; 78(3):491-499.

18. Klonoff-Cohen H, Chu E, Natarajan L, Sieber W. A prospective study of stress among women undergoing in vitro fertilization or gamete intrafallopian transfer. *Fertil Steril* 2001; 76: 675-87.
19. Peterson B, Boivin J, Norré J, et al. An introduction to infertility counseling: a guide for mental health and medical professionals. *J Assist Reprod Genet.* 2012 Jan 31.
20. Humaidan P, Quartarolo J, Papanikolaou EG. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. *Fertil Steril.* 2010 Jul;94(2):389-400.
21. Chen CD, Wu MY, Chao KH, et al. Update on management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology* 2011 Mar; 50(1):2-10.
22. Aragona C, Mohamed MA, Espinola MS, et al. Clinical complications after transvaginal oocyte retrieval in 7,098 IVF cycles. *Fertil Steril.* 2011 Jan;95(1):293-4. Epub 2010 Aug 21.
23. Bodri D, Guillen JJ, Polo A, et al. Complications related to ovarian stimulation and oocyte retrieval in 4052 oocyte donor cycles. *Reprod Biomed Online* 2008; 17:237-43.
24. Roest J, Mous HV, Zeilmaker GH, et al. The incidence of major clinical complications in a Dutch transport IVF programme. *Hum Reprod Update.* 1996 Jul-Aug; 2(4):345-53.
25. Herrero L, Martínez M, Garcia-Velasco JA. Current status of human oocyte and embryo cryopreservation. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2011 Aug; 23(4):245-50.
26. Rezazadeh Valojerdi M, Eftekhari-Yazdi P, et al. Vitrification versus slow freezing gives excellent survival, post warming embryo morphology and pregnancy outcomes for human cleaved embryos. *J Assist Reprod Genet.* 2009 Jun;26(6):347-54. Epub 2009 Jun 10.
27. Glujovsky D, Pesce R, Fiszbañ G, et al. Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1):CD006359.
28. Zegers-Hochschild F, Schwarze JE, Crosby J, et al. Twenty years of Assisted Reproductive Technology (ART) in Latin America. *J Brasileiro Reprod Assis* 2011;15(2):15-30.

X. RESUMEN EJECUTIVO Y RECOMENDACIONES CLAVE PARA EL ESTUDIO Y TRATAMIENTO DE LA PAREJA INFÉRIL

El Grupo de Trabajo, convocado por el MINSAL, ha generado un modelo de atención de las personas infértiles o con otra discapacidad reproductiva, diseñado específicamente para la realidad nacional. En este modelo destaca la formación de matronas especialmente entrenadas para enfrentar la problemática de estas personas, pues se ha identificado esta estrategia como la más rápida y costo-eficiente para amplificar los esfuerzos de los sub-especialistas y ginecólogos generales que ya están trabajando en Medicina Reproductiva.

Esta Guía traduce el modelo al lenguaje AGREE (Appraisal of Guideline Research & Evaluation: 2001).

El presente resumen pretende entregar el marco teórico para entender el mecanismo para generar las Recomendaciones de la Guía y destacar entre ellas las que resultan claves para ser implementadas.

Mecanismo para generar las Recomendaciones:

En buena parte de la literatura y en otras guías sobre el tema se utilizan sistemas en “2 etapas” para generar las recomendaciones, a saber determinación de los Niveles de Evidencia y posterior asignación de la Fuerza o Grado de las Recomendaciones, el cual que se resume en la figura 1.

Método para generar las recomendaciones	
Otras Guía de Infertilidad (UK 2004; España 2007) utilizan el Sistema de Categorías de Evidencia y Fuerza de Recomendación desarrollado en USA en 1992.....	
BOX 7 Categories of evidence	BOX 9 Strength of recommendations
Ia Evidence from meta-analysis of randomised controlled trials Ib Evidence from at least one randomised controlled trial IIa Evidence from at least one controlled study without randomisation IIb Evidence from at least one other type of quasi-experimental study III Evidence from non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case-control studies IV Evidence from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities	A Directly based on category I evidence* B Directly based on category II evidence or extrapolated recommendation from category I evidence C Directly based on category III evidence or extrapolated recommendation from category I or II evidence D Directly based on category IV evidence or extrapolated recommendation from category I, II or III evidence * See Box 7, page 8

Si embargo la serie de Guías Clínicas usa un Sistema en “3 etapas” que se resume a continuación y que se explica in extenso en el Anexo 1

XI. IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA

A. Las personas con problemas de fertilidad y otras discapacidades reproductivas ingresan en el Nivel Primario a través de:

1. Control ginecológico preventivo:

Es la atención de salud ginecológica integral, proporcionada a la población femenina a lo largo de su ciclo vital, permite prevenir y detectar precozmente afecciones ginecológicas.

2. Consulta de morbilidad ginecológica:

Es la atención proporcionada en el centro de salud, a la mujer en sus distintas etapas de desarrollo (infantil, adolescente y adulto) que presenta una patología. El objetivo es disminuir los riesgos y efectuar tratamiento oportuno para evitar complicaciones.

Ante la pesquisa de morbilidad ginecológica y/o sospecha de infertilidad, se deriva al nivel secundario, para la atención por especialista, a consulta especializada en reproducción. (Fuente: Programa Salud de la Mujer 1997)

B. Las personas con problemas de fertilidad ingresan en el Nivel Secundario a través de:

La consulta especializada en reproducción, es la atención especializada, que se otorga en el nivel secundario de atención, a las personas con mayor riesgo reproductivo, que requieren de estudio y tecnologías de mayor complejidad que las disponibles en el nivel primario. Entre los objetivos, está realizar estudios de fertilidad en las parejas que lo requieran y de acuerdo a los medios disponibles a nivel local.

Estas Guías están dirigidas a los profesionales que atienden a las personas que presentan Infertilidad y otras formas de discapacidad reproductiva. Estos son: médicos generales, matronas y matrones, médicos gineco obstetras.

XII. ANEXOS

Anexo 1: Niveles de Evidencia y Grados de Recomendación

Los profesionales sanitarios, enfrentados cada vez más a un trabajo en equipos multidisciplinarios, con competencias en continuo desarrollo, requieren mantener su razón de ser, cual es, otorgar una atención de salud cuyos resultados, en las personas y la organización, generen beneficios por sobre los riesgos de una determinada intervención. Asimismo, el sistema sanitario se beneficia en su conjunto cuando estas decisiones se toman de acuerdo a las buenas prácticas, basadas en la mejor evidencia disponible, identificando las intervenciones más efectivas y en lo posible las más costo/efectivas. Una intervención poco efectiva suele ser más costosa y genera un impacto negativo en la calidad de vida o sobrevida de las personas.

La correcta toma de decisiones considera la combinación de tres elementos básicos, ya sea frente al individuo o la población, basados en:

Evidencia: basada en la revisión sistemática de la mejor información científica disponible que fortalezca la opinión del grupo de expertos.

Recursos: a medida que los recursos tecnológicos sanitarios disponibles aumentan, también crecen las expectativas de la población y, con ello, el gasto en salud. Por esto, las decisiones deberán establecerse en forma explícita y abierta.

Valores: éticos y morales, tanto de los profesionales como de la comunidad de individuos en que éstos se aplican.

Las recomendaciones se han analizado en su validación externa (generalización de resultados) mediante el trabajo colaborativo de un grupo de expertos provenientes de establecimientos de la red pública, sociedades científicas, comisiones nacionales, del mundo académico y sector privado.

Información insuficiente: Los estudios disponibles no permiten establecer la efectividad o el balance de beneficio/daño de la intervención, no hay estudios en el tema, o tampoco existe consenso suficiente para considerar que la intervención se encuentra avalada por la práctica..

Bajo la premisa de buscar un sistema simple y de fácil interpretación se ha resuelto usar el siguiente sistema de clasificación de evidencia y grados de recomendación establecido por el MINSAL en guías anteriores.

Paso 1: Revisión de la Literatura y asignación de Niveles de Evidencia según la siguiente tabla.

Niveles de Evidencia

Nivel	Descripción
1	Ensayos aleatorizados.
2	Estudios de cohorte, estudios de casos y controles, ensayos sin asignación aleatoria.
3	Estudios descriptivos.
4	Opinión de expertos.

Paso 2: Determinación de la calidad de los estudios.

Estudios de “buena calidad”: En intervenciones, ensayos clínicos aleatorizados; en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte con análisis multivariado; en pruebas diagnósticas, estudios con gold estándar, adecuada descripción de la prueba y ciego. En general, resultados consistentes entre estudios o entre la mayoría de ellos.

Estudios de “calidad moderada”: En intervenciones, estudios aleatorizados con limitaciones metodológicas u otras formas de estudio controlado sin asignación aleatoria (ej. Estudios cuasi experimentales); en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte sin análisis multivariado, estudios de casos y controles; en pruebas diagnósticas, estudios con gold estándar pero con limitaciones metodológicas. En general, resultados consistentes entre estudios o la mayoría de ellos.

Estudios de “baja calidad”: Estudios descriptivos (series de casos), otros estudios no controlados o con alto potencial de sesgo. En pruebas diagnósticas, estudios sin gold estándar. Resultados positivos en uno o pocos estudios en presencia de otros estudios con resultados negativos.

Paso 3: Asignación de la Fuerza o Grado de las Recomendaciones.

Grado	Descripción
A	Altamente recomendada, basada en estudios de buena calidad.
B	Recomendada, basada en estudios de calidad moderada.
C	Recomendación basada exclusivamente en opinión de expertos o estudios de baja calidad.
GPP	Good Practice Point: Una Recomendación Grado C que proviene directamente del Grupo de Trabajo de la Guía.
I	Insuficiente información para formular una recomendación.

Para un mejor entendimiento se aporta como ejemplo el ejercicio de asignación de Grado de Recomendación que le concedió una A, a la Histerosalpingografía (HSG) como test diagnóstico de permeabilidad tubaria.

Ejemplo

- Saunder y cols. (F&S 2011) reconocen estudios prospectivos ciegos (P,B) que evalúan la HSG versus LSC (gold-estándar). Por tanto se puede asignar un Grado de Recomendación A para HSG y LSC!, ya que no se requiere estudios prospectivos randomizados en test diagnósticos!

	Study	Study design	Sample size	Study type	Reference standard	
1	Holz et al. (1997)	MA	1,007	HyCoSy	HSG	
				HyCoSy	LSC	
2	Campbell et al. (1994)	R	600	HyCoSy	HSG	
				HyCoSy	LSC	
3	Hamilton et al. (1998)	R	185	HyCoSy	LSC	
4	Strandell et al. (1999)	P, B	103	HyCoSy	HSG	
			43	HyCoSy	LSC	
			43	HSG	LSC	A
5	Chenia et al. (1997)	P, B	50	HyCoSy	HSG	
6	Radic et al. (2005)	P, B	68	HyCoSy	LSC	
7	Mitri et al. (1991)	P, B	60	HyCoSy	HSG	
8	Hamed et al. (2009)	P, B	57	HyCoSy	LSC	
			57	HSG	LSC	A
9	Kiyokawa et al. (2000) ^b	P, B	25	HyCoSy	HSG	
10	Deichert et al. (1989)	P	219	HyCoSy	LSC	
			68	HyCoSy	HSG	
			23	HSG	LSC	B

CONCLUSIÓN: El Sistema oficial de la Serie de Guías Clínicas MINSAL permite asignar un mayor número de Recomendaciones Grado A que otros existentes en la Literatura.

Anexo 2: Criterios para la derivación directa al nivel terciario

En la mujer	En el hombre
- Edad mayor a 35 años - Infertilidad mayor a 3 años - Historia de: Embarazo ectópico, PIP, ETS, cirugía pélvica, endometriosis - Dismenorrea o Dolor Pélvico Severo - Recuento folículos antrales < 7 - Mioma mayor o igual 5 cm - Mioma submucoso (cualquier tamaño) - Pólipo Endometrial - Tumor anexial sólido o mixto	- Cirugía urogenital - Criptorquidia - Quimio/Radioterapia - Enfermedades Sistémicas - Recuento espermático Total <39mill - Concentración espermática < 15 mil/ml - Motilidad Progresiva < 32% - Morfología normal < 4% - Recuento leucocitos mayor a 1 mill/ml - Recuento células redondas mayor a 1 mill/ml

Anexo 3: Cuestionario de calidad de vida en Infertilidad: FERTIQOL

En un esfuerzo sin precedentes las dos Sociedades de Medicina Reproductiva más influyentes del Mundo han creado un instrumento sencillo para evaluar el impacto en la Calidad de Vida de mujeres y hombres que consultan por problemas de fertilidad.

Esta es la versión final (2008), resultado de un trabajo colaborativo de 5 años perfeccionando su traducción y validación a 22 idiomas. Los autores han liberado los derechos de utilización para los profesionales de la salud de todo el mundo. La versión en español se puede descargar gratuitamente en <http://psych.cf.ac.uk/fertiql/download/index.html>.

El cuestionario se inicia con dos preguntas (A y B) que dan una idea global de la salud y percepción de calidad de vida del encuestado (Sin embargo estas respuestas no se incluyen en las fórmulas de asignación de puntaje). El Cuerpo (Core) del instrumento lo constituyen las 24 preguntas Q (Q1 a Q24) a las que se agrega un módulo de Tratamiento con 10 preguntas (T1 a T10) aplicable sólo a pacientes que ya han iniciado terapias. Cada pregunta tiene 5 alternativas de respuesta con un puntaje asignado de 0 a 4.

Según la fórmula que se detalla en la Tabla 1 de este anexo, cuando es necesario se invierte el puntaje (R) asignado a la respuesta, hecha esta modificación, estos puntajes se suman y se multiplica el resultado por 25 para luego dividir este producto por el número de preguntas analizado. De esta manera se obtiene un puntaje total de 0 a 100(%) que reflejan la calidad de vida. A mayores puntajes mejor calidad de vida. Por ejemplo: Si la persona responde a la pregunta Q4 "Se siente capaz de enfrentar sus problemas de fertilidad" con la alternativa 1 "Totalmente" el puntaje obtenido es 0, pero al realizar el cálculo este se debe invertir y en realidad será 4 (Q4R). Si es 1 será 3, si es 2 permanece igual.

Se obtienen un resultado Global (34 preguntas) o del Cuerpo (Core) del instrumento (24 preguntas Q). Se pueden además calcular interesantes subescalas, como la emocional, Mente/Cuerpo, Relacional, Social o Tratamiento.

Tabla 1 Anexo 3. Fórmula para cálculo de puntaje instrumento FertiQoL 2008

Core FertiQoL				Treatment FertiQoL	
<i>Emotional</i>	<i>Mind/Body</i>	<i>Relational</i>	<i>Social</i>	<i>Enviroment</i>	<i>Tolerability</i>
Q4R	Q1	Q6	Q5	T2R	T1
Q7	Q2	Q11R	Q10	T5R	T3
Q8	Q3	Q15R	Q13	T7	T4
Q9	Q12	Q19	Q14R	T8	T6
Q16	Q18	Q20	Q17	T9	
Q23	Q24	Q21R	Q22	T10	

Referencia:

1. Jacky Boivin, Janet Takefman and Andrea Braverman. The fertility quality of life (FertiQoL) tool: development and general psychometric properties. Human Reproduction, Vol.26, No.8 pp. 2084-2091, 2011

Anexo 4: Exposiciones laborales relacionadas a disfunciones Reproductivas: Infertilidad

Tabla 1. Disfunciones reproductivas asociadas a pesticidas

Pesticida	Efecto reportado (Referencia)
Sistema Reproductor Masculino	
di-bromocloropropano (DBCP)	Reducción de parámetros seminales, disfunción testicular, atrofia del epitelio seminífero, aumento de niveles séricos de LH y FSH e infertilidad. ^(1,4)
Carbaryl	Deterioro de la morfología espermática. ⁽⁵⁾
Acido 2,4 diclorofenoxiacético (2-4D)	Astenozoospermia y teratozoospermia. ⁽⁶⁾
Múltiples pesticidas	Reducción de la concentración espermática y niveles de testosterona. ^(7,8)
Sistema Reproductor Femenino	
Múltiples pesticidas	Mayor riesgo de aborto espontáneo, restricción del crecimiento intrauterino, parto prematuro y malformaciones congénitas. ^(9,11)
Dicloro-Difenil-Tricloroetano (DDT)	Mayor riesgo de aborto espontáneo, restricción del crecimiento intrauterino y parto prematuro. ^(12,13)
Pentaclorofenol (PCP)	Disfunción endocrina (ovario-suprarrenal). ⁽¹⁴⁾

Tabla 2. Disfunciones reproductivas asociadas a exposición a metales.

Metal	Efecto reportado (Referencia)
Sistema Reproductor Masculino	
Plomo	Disminución recuento, motilidad y morfología espermática. Infertilidad. ^(15,18)
Mercurio	Disminución recuento, motilidad y morfología espermática. ⁽¹⁹⁾
Cromo	Cambios de la calidad seminal y perfil hormonal. ⁽²⁰⁾
Cadmio	Deterioro de la motilidad. ⁽²¹⁾
Aluminio	Deterioro de la motilidad. ⁽²¹⁾
Sistema Reproductor Femenino	
Mercurio	Acumulación en la glándula pituitaria afectando a la producción de gonadotrofinas. ⁽²²⁾
Plomo	Aumento del riesgo aborto, bajo peso al nacer, parto prematuro y defectos del tubo neural. ^(23,26)
Cadmio	Mayor riesgo de aborto, parto prematuro y malformaciones ^(25,26)

Tabla 3. Disfunciones reproductivas asociadas a exposición a Radiación.

Exposición	Efecto reportado (Referencia)
Sistema Reproductor Masculino	
0,1 - 0,5 Gy 2Gy- 6Gy 0,11 Gy (Rayos X) 3-5 Gy (Rayos X) 1,4-6 Gy (Rayos Gama)	Infertilidad temporal. ⁽²⁷⁾ Azoospermia permanente. ⁽²⁷⁾ Supresión temporal del conteo espermático. ⁽²⁸⁾ Infertilidad permanente. ⁽²⁸⁾ Reducción del conteo espermático. ⁽²⁹⁾
Radiación electromagnética de alta frecuencia (Operador de Radar)	Reducción del conteo espermático. ⁽³⁰⁾
Micro-ondas	Reducción del conteo, motilidad y morfología espermática. ⁽³¹⁾
Sistema Reproductor Femenino	
1,7- 6,4 Gy 3,3 - 10 G	Infertilidad temporal. ⁽²⁷⁾ Infertilidad permanente. ⁽²⁷⁾

Tabla 4. Disfunciones reproductivas asociadas a exposición a solventes.

Solvente	Efecto reportado (Referencia)
Sistema Reprodutor Masculino	
Éteres de Etilen-glicol (Pintores)	Reducción del conteo espermático. ^(32,33)
Dibromuro de etileno	Reducción de la motilidad y viabilidad espermáticas. ^(34,35)
Disulfuro de carbon (CS ₂)	Mayor frecuencia de astenospermia, hipospermia y teratospermia. Disminución de la libido y potencia. ^(36,38)
2-bromopropano	Oligoespermia y azoospermia ⁽³⁹⁾
Estireno	Reducción del conteo espermático. ⁽⁴⁰⁾
Sistema Reprodutor Femenino	
2-bromopropano	Disfunción ovárica y amenorrea. ⁽³⁹⁾
Disulfuro de carbon (CS ₂)	Reducción de concentraciones plasmáticas de estradiol, estrona y progesterona. Menopausia precoz. Aumento de la incidencia de abortos espontáneos. ^(41,42)
Solventes orgánicos (Industria petroquímica)	Bajo peso al nacer. ⁽⁴³⁾
Éteres de Etilen-glicol (Industria de elaboración de semiconductores)	Infertilidad. ⁽⁴⁴⁾
Tolueno	Reducción de fertilidad. ⁽⁴⁵⁾

Referencias:

1. D Whorton, RM Krauss, S Marshall and TH Milby: Infertility in male pesticide workers. Lancet 11, 1259-1261(1977).
2. D Whorton, TH Milby, RM Krauss and HA Stubbs: Testicular function in DBCB exposed pesticide workers. J Occup Med 21, 161-166 (1979).
3. G Potashnik, N Ben Aderet, R Israeli, I Yanai-Inbar and I Sober: Suppressive effect of 1,2-dibromo-3chloropropane on human spermatogenesis. Fertil Steril 30, 444-447 (1978).
4. DR Mattison, DR Plowchlk, MJ Meadows, AZ Aljuburi, J Gandy, A Malek: Reproductive toxicity: Male and female reproductive systems as target for chemical injury. Med Clin N Am 74, 391-411 (1990).
5. AJ Wyrobek, G Watchmaker, L Gorden, K Wang, HD Moore and D Whorton: Sperm shape abnormalities in carbaryl exposed employees. Environ Health Perspect 40, 255-265 (1981).
6. D Lerda and R Rizzi: Study of reproduction function in persons occupationally exposed to 2-4-dichlorophenoxyacetic acid (2-4-D). Mut Res 262, 47-50 (1991).
7. DS Rupa, PP Reddy and OS Reddy: Reproductive performance in population exposed to pesticides in cotton fields in India. Environ Res 55, 123-128 (1991).
8. A Abell, E Ernest and JP Bonde: Semen quality and sexual hormones in green house workers. Scand JWorks Environ Health 26, 492-500 (2000).
9. IS Weidner, H Moller, TK Jenson and NE Skakkebaek: Cryptorchidism and hypospadias in sons of gardeners and farmers. Environ Health Perspect 106,793-795 (1998).

10. P Rita, PP Reddy and R Venkataram: Monitoring of workers occupationally exposed to pesticides in grape gardens of Andhra Pradesh. *Environ Res* 44, 1-5 (1987).
11. Rojas A, Ojeda ME, Barraza X. Malformaciones congénitas y exposición a pesticidas. *Rev Méd Chile*. 2000;128:399-404.
12. MP Longnecker, MA Klebanoff, H Zhou and JW Brock: Association between maternal serum concentration of DDT metabolite DDE and pre-term and small for gestational age babies at birth. *The Lancet* 358, 110-114 (2001).
13. SA Korrick, C Chen, AL Damokosh, J Ni, X Liu, SI Cho, L Altshul, L Ryan and X Xu: Association of DDT with spontaneous abortion: A case-control study. *Annals Epidemiol* 11, 491-496 (2001).
14. I Gerhard, A Frick, B Monga and B Runnebaum: Pentachlorophenol exposure in women with Gynecological and endocrine function. *Environ Res Section A*, 80, 383-388 (1999).
15. A RoyChowdhury, NJ Chinoy, AK Gautam, RV Rao, DJ Parikh, GM Shah, Highland HM, KG Patel, BB Chatterjee: Effect of lead on human sperm. *Adv Contra Deliv Syst* 11, 208-210 (1986).
16. P Apostoll, P Kiss, S Porru, JP Bonde and M Vanhoorne: Male reproductive toxicity of lead in animals and humans. *Occup Environ Med* 55, 364-374 (1998).
17. BH Alexander, H Chckoway, C Van Netten, CH Muller, TG Ewers, JD Kaufman, BA Mueller, TL Vaughan and EM Faustman: Semen quality of men employed at a lead smelter. *Occup Environ Med* 53, 411-416 (1996).
18. JP Bonde, M Joffe, P Apostoll, A Dale, P Kiss, M Spano, F Caruso, A Giwerzman, L Bisanti, S Porru, M Vanhoorne, F Comhaire and W Zschiesche: Sperm count and chromatin structure in men exposed to inorganic lead: Lowest adverse effect levels. *Occup Environ Med* 59, 234-242 (2002).
19. H Popschu: Poisoning with alkyl mercury compounds. *Br Med J* May 20; 1 (6123), 1347 (1978).
20. H Li, Q Chen, S Li, Y Xu, W Yao and C Chen: Studies on male reproductive toxicity caused by hexavalent Chromium. *Zhonghua Yu Fang Xue Za Zhi* 33, 351-353 (1999).
21. EB Dawson, S Ritter, WA Harris, DR Evans and LC Powell: Comparison of sperm viability with seminal plasma metal levels. *Biol Trace Element Res* 64, 215-219 (1998).
22. GP Dancher, P Horstedt-Bindslev and J Rungby: Traces of mercury in organs from primates with amalgam fillings. *Exp Mol Pathol* 52, 291-299 (1990).
23. A Irgens, K Kruger, AH Skorve and LM Irgens: Reproductive outcome in offspring of parents occupationally exposed to lead in Norway. *Am J Ind Med* 34, 431-437 (1998).
24. AJ McMichael, GV Timpani, EF Robertson, PA Baghurst and PD Clark: The port Pirie cohort study: Maternal blood lead and pregnancy outcomes. *J Epidemiol Commun Health* 40, 18-25 (1986).
25. T Laudanski, M Sipowicz, P Modzelewski, J Bolinski, J Szamatowicz, G Razniewska and M Akerlund: Influence of high lead and cadmium soil content on human reproductive outcome. *Int Jn Gynaecol Obstet* 36, 309-315 (1991).
26. U Fagher, T Laudanski, A Schutz, M Sipowicz and M Akerlund: The relationship between cadmium and lead burdens and preterm labour. *Int J Gynaecol Obstet* 40, 109-114 (1993).
27. UNSCEAR: Report on Ionizing Radiation: Sources and biological effects. United Nations Publication, 1982: 597-598.

28. DK Clifton and WJ Bremner: The effects of testicular X-irradiation on spermatogenesis in men: A comparison with mouse. *J Androl* 4,387-392 (1983).
29. T Kumatori, T Ishihara, K Hirashima et al: Follow up studies over a 25 year period on the Japanese fishermen exposed to radioactive fallout in 1954. In: KF, Hubner and SA Fry, eds. *The medical basis for radiation accidents preparedness*. North Holland, Amsterdam: Elsevier, 1980: 33-54.
30. TB Weyandt, SM Schrader and TW Turner: Semen analysis of samples from military personnel associated with military duty assignments. *J Androl* 13, 1-29 (1991).
31. I Lancranjan, M Maicanescu, E Rafila, I Klepsch and HI Popescu: Gonadic function in workmen with longterm exposure to microwave. *Health Physics* 29, 381-383 (1975).
32. LS Welch, SM Schrader, TW Turner and MR Cullen: Effects of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters II male reproduction. *Am J Ind Med* 14, 509-526 (1988).
33. LS Welch, E Plotkin, and S Schrader: Indirect fertility analysis in painters exposed to ethylene glycol ethers sensitivity and specificity. *Am J Med* 20, 229-240 (1991).
34. JM Ratcliffe, SM Schrader, K Steenland, DE Clapp, T Turner and RW Hornung: Semen quality in papaya workers with long-term exposure to ethylene dibromide. *Br J Ind Med* 44, 317-326 (1987).
35. SM Schrader, TW Turner and JM Ratcliffe: The effects of ethylene dibromide on semen quality: a comparison of short-term and chronic exposure. *Reprod Toxicol* 2, 191-198 (1988).
36. I Lancranjan: Alterations of spermatic liquids in patients chemically poisoned by carbon disulphide. *Med Lev* 63, 29-33(1972).
37. M Vanhoorne, F Comhaire and D De Bacquer: Epidemiological study of the effects of carbon disulfide on male sexuality and reproduction. *Arch Environ Health* 49, 273-278 (1994).
38. CR Meyer: Semen quality in workers exposed to carbon disulphide compared to control group from the same plane. *J Occup Med* 23, 435-439 (1981).
39. Y Kim, K Jung, T Hwang, G Jung, H Kim, J Park, J Kim, J Park, D Park, S Park, K Choi and Y Moon: Hematopoietic and reproductive hazards of Korean electronic workers exposed to solvents containing 2bromopropane. *Scand J Work Environ Health* 22, 387-391(1996).
40. HA Kolstad, JP Bonde, M Spano, A Giwercman, W Zschesche, D Kaae, SB Larsen and N Roeleveld: Changes in semen quality and sperm chromatin structure following occupational styrene exposure. *Int Archives Occup Environ Health* 72, 135-141 (1999).
41. WL Heinrich: Reproductive hazards of the workplace and home. *Clin Obstet Gynecol* 26, 429-436 (1983).
42. YL Wang and XH Zhao: Occupational health of working women in China. *Asia-Pacific J Public Health* 1, 66-71 (1987).
43. E Ha, SI Cho, D Chen, C Chen, L Ryan, JJ Smith, X Xu and D Christiani: Parental exposure to organic solvents and reduced birth weight. *Arch Environ Health* 57, 207-214 (2002).
44. PC Chen, GY Hsieh, JD Wang and TJ Cheng: Prolonged time to pregnancy in female workers exposed to ethylene glycol ethers in semiconductor manufacturing. *Epidemiology* 13, 191-196 (2002).
45. A Pleng-Bonig and W Karmaus: Exposure to toluene in the printing industry is associated with subfertility in women but not in men. *Occup Environ Med* 56, 443-448 (1999).

Anexo 5: "CHECK LIST" para el diagnóstico de Infertilidad

- **¿Ha estado al menos un año con su pareja actual, teniendo relaciones sexuales no protegidas, es decir, sin uso de condón u otro método anticonceptivo?**
R: SI. Se hace el diagnóstico de infertilidad y se continúa con cuestionario.
- **¿Usted tiene hijos o ha estado alguna vez embarazada?**
R: NO. Infertilidad primaria.
SI. Infertilidad secundaria.
- **¿Cuántos años esta buscando embarazo?**
- **¿Usted o su pareja tienen antecedentes familiares de infertilidad?**
- **¿Usted o su pareja tienen antecedentes de enfermedades crónicas?**
- **¿Usted tiene antecedentes de cirugías intra-abdominales previas?**
- **¿Tiene antecedentes de Enfermedades de transmisión sexual?**
- **¿Sus menstruaciones son regulares?**
- **¿Presenta dolor durante su menstruación? ¿de qué intensidad?**
- **¿Presenta dolor al tener relaciones sexuales?**
- **¿Usted, su pareja o ambos fuman?**
- **¿Su pareja tiene antecedentes de problemas testiculares?**

Al examen físico debe quedar consignado:

- Peso.
- Talla.
- Índice cintura- cadera.
- Desarrollo de caracteres sexuales secundarios, normales o no.
- Presencia de hirsutismo.
- Presencia de acantosis, seborrea.
- Evolución de genitales externos e internos.
- Toma de papanicolau en caso necesario.

Anexo 6: Estructura de la Red Asistencial en Infertilidad

Definición conceptual

La Red Asistencial de establecimientos del Sistema Nacional de Servicios de Salud se organiza en tres niveles de complejidad creciente. El Grupo de Trabajo que ha desarrollado esta Guía propone, respetando el ordenamiento establecido, incorporar matronas (es) especialmente entrenadas (os) en reproducción, a un equipo formado por ginecólogos del Nivel Secundario y especialistas en Medicina Reproductiva del Nivel Terciario.

Estas matronas serán un puente entre las parejas que consultan por problemas reproductivos y los centros de alta complejidad, participando en actividades de promoción de la SSR, diagnóstico oportuno de Infertilidad y organización de la Red Asistencial de Infertilidad, pudiendo además incorporarse en forma progresiva a programas terapéuticos en la medida que se haya establecido una fluida interacción con los ginecólogos/especialistas del centro de referencia. Ellas actuarán en concordancia con protocolos diseñados localmente que se derivarán de esta Guía.

Existen cinco áreas de intervención a desarrollar:

a. Educación a la comunidad y cuidado de la salud sexual y reproductiva.

Adosado a cada consultorio centro del nivel primario y secundario se dispondrá de un espacio destinado a talleres educacionales y a promover la salud sexual y reproductiva. Esta actividad es de responsabilidad del director del consultorio y contará con un equipo de profesionales docentes, que incluyen las matronas especializadas en reproducción y becados de ginecología de los hospitales relacionados así como líderes comunales. Esta actividad educacional y de promoción tiene como objetivo central estimular a la consulta precoz y transformar el consultorio en el centro de educación para la comunidad, donde mujeres y parejas pueden reunirse para intercambiar experiencias y aprender. Las matronas especializadas tendrán horarios destinados a actividades clínicas y educacionales, y es esperable que los becados de gineco-obstetricia incluyan esta actividad como parte del curriculum obligatorio. Los curriculum educacionales abarcarán todo el espectro de la salud reproductiva incluyendo, entre otros la infertilidad, regulación de la fertilidad, enfermedades de transmisión sexual y prevención de embarazos no deseados.

b. Monitorización ecográfica de la ovulación para programar coito dirigido.

Esta actividad terapéutica es central en la actividad de la matrona especializada ya que permite enseñar a las parejas sobre el período fértil y como dirigir la actividad coital a los períodos de mayor eficiencia reproductiva. La autopercepción del período fértil contribuye a facilitar el embarazo y también contribuye a evitarlo en parejas que usan métodos naturales para regular la fertilidad. Así, esta actividad dirigida tiene múltiples efectos terapéuticos.

c. Monitorización de estimulación controlada de la ovulación.

Como parte de equipos formados con profesionales ginecólogos y especialistas en reproducción humana, la matrona especialista del nivel secundario tendrá como función, monitorizar clínica y ecográficamente, a la mujer que recibe drogas para estimular la ovulación en casos de oligo o anovulación, y monitorizar la respuesta ovárica en casos de estimulación controlada de la ovulación para ovulaciones múltiples.

Será función de la matrona, facilitar la detección del período fértil ya sea para programar coito o para referir a la paciente al centro especializado cuando se requiera una inseminación intra-uterina.

Estas actividades terapéuticas requieren de una estrecha relación entre las matronas especialistas del nivel secundario y los médicos especialistas en el centro de referencia que son los responsables de tomar la decisión última así como realizar la inseminación propiamente tal.

d. Tratamiento con anticonceptivos orales y seguimiento de quistes ováricos interpretados como funcionales.

En mujeres en edad reproductiva, la causa más frecuente de quistes en los ovarios son los llamados quistes funcionales que resultan de una disfunción en la relación entre la actividad de la hipófisis y los ovarios. La primera línea de tratamiento en estos casos es el uso de anticonceptivos orales combinados con al menos 30 mcg de Etinilestradiol por al menos un ciclo, y rehacer la ecografía en la menstruación siguiente. Si el quiste ovárico persiste, la mujer debe ser referida a un especialista. Si el quiste desaparece, este debe ser considerado como funcional y se continúa con el estudio o tratamiento programado.

e. Tratamiento de infecciones vaginales incluyendo a la pareja según corresponda. Junto al centro de atención terciaria, podrán establecerse protocolos de tratamiento de parejas con ITS u otras. La monitorización de la respuesta terapéutica será también responsabilidad de la matrona.

Anexo 7: Endometriosis e Infertilidad.

La endometriosis es una enfermedad caracterizada por la presencia de mucosa endometrial (glándulas y estroma) fuera de la cavidad uterina. Afecta a un 5 (1) a 11% (2) de las mujeres en edad reproductiva, siendo diagnosticada en el 50% de las mujeres sometidas a estudios de infertilidad (3).

La endometriosis compromete preferentemente el peritoneo, los ovarios y el tabique rectovaginal. Es frecuente observar lesiones que comprometen otros órganos como recto, sigmoides, apéndice, uréter, vejiga y diafragma. Además el tejido endometrial puede implantarse en cicatrices de intervenciones quirúrgicas abdominales o en el periné en relación a una episiotomía. (4,5) Existen además localizaciones excepcionales como la endometriosis pulmonar, (6) del nervio ciático (7) o la observada en varones. (8)

La endometriosis peritoneal se caracteriza por la presencia de implantes en la superficie peritoneal que pueden ser rojos, negros o blancos, los que representan distintos estadios de la evolución de la lesión. Existen también lesiones atípicas de endometriosis peritoneal, tales como ojales peritoneales, adherencias y lesiones estrelladas.

La endometriosis de infiltración profunda, que es aquella con una infiltración mayor a 5 mm, se caracteriza por lesiones ubicadas de preferencia los ligamentos uterosacros, el torus uterino, el espacio rectovaginal y la vejiga.

La endometriosis ovárica puede ser superficial o presentarse en forma de quistes de contenido achocolatado, los endometriomas. (9)

Existe una entidad denominada “nódulo rectovaginal” que afecta el tabique rectovaginal en el cual se agrega musculatura lisa por lo que se ha propuesto que se trata de una “adenomiosis”. Este puede presentarse en forma aislada o asociada a otros tipos de endometriosis y se han reportado otras localizaciones para esta forma de endometriosis. ⁽¹⁰⁾

Etiopatogenia: Las teorías.

Desde la primera descripción anatomopatológica detallada, realizada por el barón Carl von Rokitansky en 1860, ⁽¹¹⁾ se han postulado múltiples teorías del origen de la endometriosis:

Teoría de la implantación: El notable John Sampson enunció en 1927 ⁽¹²⁾ esta teoría que postula la implantación del tejido endometrial que llega a la cavidad peritoneal por menstruación retrógrada. ⁽¹³⁾ Esta teoría es universalmente aceptada, ya que el flujo menstrual retrógrado a través de las trompas de Falopio puede explicar la mayoría de las localizaciones. Este mecanismo requiere de otros subsidiarios en que una serie de alteraciones genéticas, inmunológicas y moleculares determinan la capacidad de supervivencia e implantación del tejido endometrial refluído a través de las trompas.

Teoría de la metaplasia celómica: Emil Novak en 1926 explica la enfermedad por una transformación (metaplasia) del epitelio celómico (peritoneo) en tejido endometrial. ⁽¹⁴⁾

Teoría de la inducción: Enunciada por Levander en 1955 ⁽¹⁵⁾ es una extensión de la teoría de la metaplasia celómica que propone que uno o más factores endógenos inducen a las células peritoneales indiferenciadas para transformarse en tejido endometrial. La escasa evidencia proviene de modelos experimentales en conejas que no se ha podido replicar en primates ⁽¹⁶⁾ y de modelos in vitro en que se ha logrado inducir metaplasia cuando células epiteliales y del estroma ovárico fueron cultivadas en presencia de estradiol. ⁽¹⁷⁾ Para conseguir esta transformación se requirieron concentraciones de estradiol 10 veces mayores a las observadas normalmente en el líquido peritoneal. Esta concentración sólo se encuentra en la proximidad del ovario y es compatible, por tanto, con la endometriosis de esta localización y con la endometriosis observada excepcionalmente en varones sometidos a hormonoterapia. ⁽⁸⁾

Teoría de la diseminación por vía linfática o hemática: En 1924 Halban ⁽¹⁸⁾ propuso que la endometriosis extraperitoneal se producía por diseminación linfática mientras que Sampson defendía la tesis de la vía hemática.

Teoría de la “metaplasia” a partir de remanentes müllerianos: Más recientemente Michelle Nisolle y Jacques Donnez han postulado que los nódulos rectovaginales ⁽¹⁹⁾ y otras formas de endometriosis de infiltración profunda ⁽¹⁰⁾ se desarrollan a partir de remanentes embriológicos.

Impacto sobre la Fertilidad

En estadios avanzados la endometriosis compromete la fertilidad a través de una severa distorsión anatómica de los órganos reproductivos, producto de la formación de adherencias y/o destrucción de los órganos genitales. ⁽³⁾

En estadios iniciales, sin mayor compromiso anatómico, se ha demostrado que los implantes secretan prostaglandinas, factores que atraen macrófagos como el MCP-1 (Monocyte Chemotactic Protein 1) y otros como la haptoglobina, que disminuye la adhesión y función fagocítica. De esta manera se genera una reacción inflamatoria peritoneal crónica con predominio de inmunidad celular (macrófagos y Natural Killers) que es incapaz de eliminar la enfermedad. Los macrófagos activa-

dos secretan factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), prostaglandinas e interleukinas (IL-1, IL-6 e IL-8) que afectarían la calidad oocitaria, la captura del ovocito por la trompa, la interacción del espermatozoide-ovocito, la fecundación, el desarrollo embrionario e incluso la implantación. ⁽²⁰⁾ Respecto a este último punto se ha observado una menor sensibilidad del endometrio eutópico a la progesterona con menor expresión de moléculas de adhesión afectando la receptividad endometrial. ^(20,21) También se ha observado un incremento de los títulos de anticuerpos IgG e IgA y en la cantidad de linfocitos en el endometrio de estas pacientes comprometiendo nuevamente la receptividad endometrial. ⁽²²⁾

Se ha propuesto además la existencia de alteraciones endocrinas y ovulatorias como síndrome de folículo luteinizado no roto, la alza prematura de LH, defecto de fase lútea y desarrollo folicular aberrante. ⁽³⁾

Diagnóstico

El cuadro clínico clásico incluye algia pélvica crónica, dismenorrea, dispareunia, dolor pelviano intermenstrual y disquexia. ⁽²³⁾ Puede presentarse como tumor anexial o manifestarse únicamente por infertilidad. En un 20% de los casos puede ser asintomática. ⁽²⁴⁾

Las localizaciones excepcionales (e.g. endometriosis pulmonar) tienen cuadros clínicos específicos (e.g. hemoptisis catamenial).

El examen ginecológico puede ser normal o evidenciar a la inspección implantes endometriósicos localizados en la vagina o en el cérvix. A la palpación son sugerentes la presencia de un útero en retroversión fija, doloroso a la movilización, con ligamentos úterosacros tensos, engrosados, nodulares y dolorosos, con nódulos retrocervicales asociados o la presencia de una masa anexial. ⁽²³⁾ Se pueden palpar e incluso visualizar endometriomas relacionados a cicatrices quirúrgicas abdominales o perineales. ^(4,5)

La USTV realizada con alto índice de sospecha es el examen complementario inicial ⁽²⁵⁾ pudiendo detectar signos indirectos de la enfermedad ante la presencia de un útero en retroversión fija, ovarios adheridos a la pared pelviana, al útero o entre sí. La presencia de quistes ováricos únicos o múltiples de aspecto finamente granular, bien delimitados, con cápsula gruesa son altamente sugerentes de endometriosis ovárica. En este último caso se recomienda medir niveles de CA-125. ⁽³⁾

En el caso de la endometriosis del tabique rectovaginal y de infiltración profunda en el rectosigmoides es de utilidad la resonancia nuclear magnética (RNM) ⁽²⁶⁾ y la endosonografía anorectal. ⁽²⁷⁾ En los casos en que hay sospecha de compromiso de la vía urinaria o intestinal, es necesaria la realización de estudios complementarios como la cistoscopia, piel Tomografía Axial Computarizada (piel-TAC), rectoscopia y/o colonoscopia. ⁽²³⁾

La visualización laparoscópica es el método universalmente aceptado para establecer el diagnóstico de endometriosis con una sensibilidad y especificidad superiores al 95%. ^(3, 20, 23, 24, 26,28) La biopsia de al menos una lesión es recomendable en endometriosis superficial para confirmar el diagnóstico. En casos de endometriomas (especialmente aquellos mayores a 3 cm) o endometriosis de infiltración profunda el estudio histológico es necesario para excluir raros casos de lesiones malignas. ⁽²⁸⁾

Clasificación

El grado de severidad de la enfermedad se establece mediante una clasificación quirúrgica según el tipo y extensión de las lesiones en la cavidad pelviana utilizando el sistema de puntaje propuesto por la American Society for Reproductive Medicine (ASRM).⁽²⁹⁾ Como se observa la tabla 1, se establecen cuatro estadios según se incrementa la severidad de la enfermedad.

Tabla 1. Clasificación quirúrgica de la Endometriosis según la ASRM (29).

1. Estadio I o Endometriosis mínima:	1 a 5 puntos.
2. Estadio II o Endometriosis leve:	6 a 15 puntos.
3. Estadio III o Endometriosis moderada:	16 a 39 puntos.
4. Estadio IV o Endometriosis severa:	40 o más puntos.

Tratamiento de la endometriosis en pacientes infértiles

El tratamiento de la endometriosis en la paciente infértil se dificulta por la escasa evidencia de buena calidad disponible para dirigir las decisiones clínicas. Sin embargo se pueden hacer algunas recomendaciones generales.⁽³⁾

Siempre se debe estudiar a ambos miembros de la pareja. Se debe considerar la edad de la mujer, la duración de la infertilidad, la reserva ovárica, la existencia de comorbilidades, la presencia de un factor masculino concomitante, el antecedente de tratamientos previos de fertilidad y el estadio de la enfermedad.^(3, 20, 23, 24, 28)

El tratamiento médico, apropiado en controlar la sintomatología de la enfermedad, no es útil para tratar la infertilidad asociada a endometriosis. Así lo demuestra un extenso meta-análisis que comparó el tratamiento con anticonceptivos orales, agonistas de GnRH, acetato de medroxiprogesterona o danazol contra placebo o ningún tratamiento.⁽³⁰⁾

Es aceptado universalmente que el tratamiento de elección de la mujer infértil con endometriosis es, en general, la cirugía laparoscópica.^(3, 20, 24, 28)

En mujeres infértiles en que se sospecha endometriosis estadio I/II la laparoscopia es recomendable porque confirma la sospecha clínica, etapifica la enfermedad y, según lo demuestra el meta-análisis⁽³¹⁾ de los dos únicos ensayos clínicos prospectivos randomizados existentes,^(32,33) la resección o ablación de los implantes en endometriosis mínima o leve mejora significativamente las probabilidades de concebir después del procedimiento. En pacientes jóvenes la conducta post-cirugía puede ser expectante, sin embargo en pacientes mayores a 35 años hay consenso en que se debe ser más agresivo e indicar IIU+EOC o, según el contexto clínico, ir directamente a terapias de alta complejidad.⁽³⁾

Guzick y cols evaluaron en forma prospectiva distintas estrategias de baja complejidad en pacientes con endometriosis I/II o infertilidad sin causa aparente obteniendo los mejores resultados con la combinación de IIU y EOC con dosis bajas de gonadotropinas.⁽³⁴⁾

En mujeres infértiles con endometriosis en estadíos III/IV está indicada una laparoscopia quirúrgica avanzada según la clasificación de la Sociedad Europea de Endoscopia Ginecológica (ESGE) que logre la resección y/o ablación de la enfermedad buscando preservar la función reproductiva y restituir la anatomía. ^(3,28) Como ya se ha enunciado en esta Guía el tratamiento quirúrgico de la endometriosis moderada y severa debe ser realizado en centros especializados del nivel terciario. Recientemente Adamson y Pasta han propuesto un Índice de Fertilidad para pacientes operadas de endometriosis que podemos utilizar a fin de estimar la probabilidad de embarazo según las características clínicas de la paciente, la extensión de la enfermedad y el resultado anatómico post-cirugía, de tal manera de identificar las pacientes de buen pronóstico y aquellas que deben ir directamente a TRA. ⁽³⁵⁾ Es conveniente recordar la revisión sistemática de la base de datos Cochrane de tres estudios prospectivos randomizados que incluían 165 pacientes con infertilidad asociada a endometriosis, que fueron tratadas con agonistas de GnRH por 3 a 6 meses antes de un ciclo de IVF la cual mostró una significativa mejora en la tasa de nacidos vivos. ⁽³⁶⁾ Esta información debe ser usada con cautela al momento de someter a mujeres a agonistas de GnRH previo a una TRA, pues los estudios en referencia no consideraron el nivel de endometriosis, los niveles de reserva ovárica, y otros factores de alto valor pronóstico.

En mujeres infértiles con endometriosis en estadíos III/IV con una o más cirugías previas las TRA son una mejor alternativa terapéutica que un nuevo intento quirúrgico. ⁽³⁾

La recomendación de tratamiento quirúrgico incluye también a los endometriomas (3,28). Dos estudios randomizados mostraron que la escisión laparoscópica de endometriomas ováricos mayores a 3 cm comparada con drenaje y ablación resultaba en mejores tasas de embarazo y menor tasa de recurrencia. ⁽³⁷⁾ Sin embargo, el enfrentamiento quirúrgico de esta forma de endometriosis puede afectar la reserva ovárica, situación que debe ser informada al paciente. ⁽²⁸⁾ Este riesgo es mayor en pacientes con antecedentes quirúrgicos y lesiones bilaterales ⁽³⁸⁾ por lo que es razonable considerar la opción de indicar directamente TRA ^(3,28) o buscar estrategias para minimizar el impacto de la cirugía sobre la reserva ovárica.

Muzii y cols. demostraron mediante estudios histológicos que el impacto de la escisión de los endometriomas en la reserva ovárica es inversamente proporcional a la experiencia del cirujano en reconocer el plano de clivaje de la lesión, ⁽³⁹⁾ lo que refuerza la recomendación de realizar estas cirugías en centros especializados.

Recientemente Jacques Donnez y cols. han propuesto una técnica que combina la escisión parcial del endometrioma (80 a 90%) y vaporización láser del remanente más cercano al hilio ovárico con el objetivo de minimizar el impacto en la reserva ovárica atribuible a la cirugía. Esta estrategia reconoce como elemento clave la identificación del plano de clivaje que se pierde hacia el hilio ovárico haciendo más intensa la depleción de folículos a ese nivel y el riesgo de dañar la perfusión ovárica. ⁽⁴⁰⁾ Al evaluar esta técnica mediante histología de las piezas quirúrgicas y determinación por USTV del AFC y volumen ovárico en 52 pacientes menores de 35 años portadoras de endometriomas mayores a 3 cm, estos investigadores no encontraron evidencias de un deterioro en la reserva ovárica y reportaron una tasa de recidiva de sólo el 2%. Estos promisorios resultados necesitan ser evaluados en estudios más extensos antes de ser incorporados en la práctica clínica habitual.

Referencias:

1. Strathy JH, Molgaard CA, Coulam CB, Melton LJ 3rd. Endometriosis and infertility: a laparoscopic study of endometriosis among fertile and infertile women. *Fertil Steril* 1982; 38: 667-72.
2. Buck Louis GM, Hediger ML, Peterson CM, Croughan M, Sundaram R, Stanford J, Chen Z, Fujimoto VY, Varner MW, Trumble A, Giudice LC; ENDO Study Working Group. Incidence of endometriosis by study population and diagnostic method: the ENDO study. *Fertil Steril*. 2011 Aug; 96(2):360-5.
3. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility. *Fertil Steril*. 2006 Nov;86(5 Suppl 1):S156-60.
4. Koger KE, Shatney CH, Hodge K, McClenathan JH. Surgical scar endometrioma. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 177:243-246.
5. El-Chaâr D, Posner G. Villar's nodule: umbilical endometriosis in a patient with stage IV endometriosis and previous umbilical hernia repair. *J Obstet Gynaecol Can*. 2012 Feb;34(2):123.
6. Nakashima Y, Shoji F, Osoegawa A, Yoshino I, Maehara Y. Catamenial hemoptysis treated by video-assisted thoracic surgery: report of a case. *Surg Today*. 2011 May;41(5):701-3.
7. Teixeira AB, Martins WA, d'Ávila R, Stochero L, Alberton L, Bezerra S, Romero AC, Freitas PE, Silva CE. Endometriosis of the sciatic nerve. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011;69(6):995-6.
8. Fukunaga M. Paratesticular endometriosis in a man with a prolonged hormonal therapy for prostatic carcinoma. *Pathol Res Pract*. 2012 Jan 15;208(1):59-61.
9. Sampson JA. Perforating hemorrhagic (chocolate) cysts of the ovary. Their importance and especially their relation to pelvic adenomas of the endometrial type ("adenomyoma" of the uterus, rectovaginal septum, sigmoid, etc.). *Arch Surg* 1921; 3: 245- 323.
10. Donnez J, Spada F, Squifflet J, Nisolle M. Bladder endometriosis must be considered as bladder adenomyosis. *Fertil Steril*. 2000 Dec; 74(6):1175-81.
11. von Rokitsky C. Ueber Uterusdrusen-Neubildung in Uterus and Ovarialsarcomen [Uterine gland proliferation in uterine and ovarian sarcomas]. *Zeitschrift Gesellschaft für Aerzte zu Wien* 1860; 37:577.
12. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927; 14: 422-69.
13. Sampson JA. The development of the implantation theory for the origin of peritoneal endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1940; 40: 549-57.
14. Novak E. The significance of uterine mucosa in the fallopian tubes with a discussion of the origin of aberrant endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1926; 12: 484.
15. Levander G, Normann P. The pathogenesis of endometriosis: an experimental study. *Acta Obstet Gynecol Scan* 1955; 34: 366-398.
16. Merrill JA. EXPERIMENTAL INDUCTION OF ENDOMETRIOSIS ACROSS MILLIPORE FILTERS. *Surg Forum*. 1963;14:397-9.
17. Matsuura K, Ohtake H, Katabuchi H, Okumara H. Coelomic metaplasia theory of endometriosis: evidence from in vivo studies and an in vitro experimental model. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 47: 18-22.

18. Halban J. Hysteroadenosis Metastasica. *Win Klin Wochenschr* 1924; 37: 12.
19. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril*. 1997 Oct; 68(4):585-96.
20. Giudice L. Clinical Practice: Endometriosis. *N Engl J Med*. 2010 June 24; 362(25): 2389-2398.
21. Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW, Buck CA, Schinnar R, Bilker W. Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:643-9
22. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001;75:1-10.
23. Fernández E, Albornoz J. Infertilidad y endometriosis. *Rev. Med. Clin. Condes* 2010; 21(3): 403 - 408.
24. Bulletti C, Coccia ME, Battistoni S, Borini A. Endometriosis and infertility. *J Assist Reprod Genet*. 2010 Aug; 27(8):441-7.
25. Benacerraf BR, Groszmann Y. Sonography should be the first imaging examination done to evaluate patients with suspected endometriosis. *J Ultrasound Med*. 2012 Apr; 31(4):651-3.
26. Stratton P, Winkel C, Premkumar A, Chow C, Wilson J, Hearn-Stokes R, Heo S, Merino M, Nienman LK. Diagnostic accuracy of laparoscopy, magnetic resonance imaging and histopathologic examination for the detection of endometriosis. *Fertil Steril*. 2003 May; 79(5):1078-85.
27. Delpy R, Barthet M, Gasmi M, Berdah S, Shojai R, Desjeux A, Boubli L, Grimaud JC. Value of endorectal ultrasonography for diagnosing rectovaginal septal endometriosis infiltrating the rectum. *Endoscopy*. 2005 Apr;37(4):357-61.
28. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod*. 2005; 20:2698-704.
29. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fert Steril* 1997; 67 (5):817-821.
30. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow DM, Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 3: CD000155.
31. Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Farquhar C, Koninckx PR, Olive D. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD001398.
32. Marcoux S, Maheux R, Berube S and The Canadian Collaborative Group on Endometriosis. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. *NEJM* 1997; 337 (4): 217-222.
33. Parazzini F. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. *Hum Reprod* 1999;14:1332-4.
34. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. *N Engl J Med*. 1999; 340:177-83.
35. Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril*. 2010 Oct; 94(5):1609- 5.

36. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD004635.
37. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Apr 16;(2):CD004992.
38. Hirokawa W, Iwase A, Goto M, Takikawa S, Nagatomo Y, Nakahara T, Bayasula B, Nakamura T, Manabe S, Kikkawa F. The post-operative decline in serum anti-Mullerian hormone correlates with the bilaterality and severity of endometriosis. *Hum Reprod*. 2011 Apr; 26(4): 904-10.
39. Muzii L, Marana R, Angioli R, Bianchi A, Cucinella G, Vignali M, Benedetti Panici P, Busacca M. Histologic analysis of specimens from laparoscopic endometrioma excision performed by different surgeons: does the surgeon matter? *Fertil Steril*. 2011 May; 95(6): 2116-9.
40. Donnez J, Lousse JC, Jadoul P, Donnez O, Squifflet J. Laparoscopic management of endometriomas using a combined technique of excisional (cystectomy) and ablative surgery. *Fertil Steril*. 2010 Jun; 94(1): 28-32.

Anexo 8: Miomas e Infertilidad

Los miomas o leiomiomas uterinos son los tumores más frecuentes del aparato reproductor femenino. Corresponden a neoplasias benignas surgidas de la proliferación monoclonal de células de músculo liso. Son diagnosticados en 20 a 30% de las mujeres mayores de 35 años, llegando esta cifra a un 40 a 50% a los 50 años. ⁽¹⁾ Cuando se buscan en forma dirigida, incluyendo pequeñas lesiones sin significado clínico, se han reportado tasas acumulativas superiores al 80 y 60% en mujeres de raza negra y blanca, respectivamente. ⁽²⁾

Se consideran factores de riesgo la edad, herencia, raza, (más frecuentes en la raza negra), obesidad, nuliparidad y concentraciones altas de estrógenos y progesterona circulantes. ⁽¹⁾

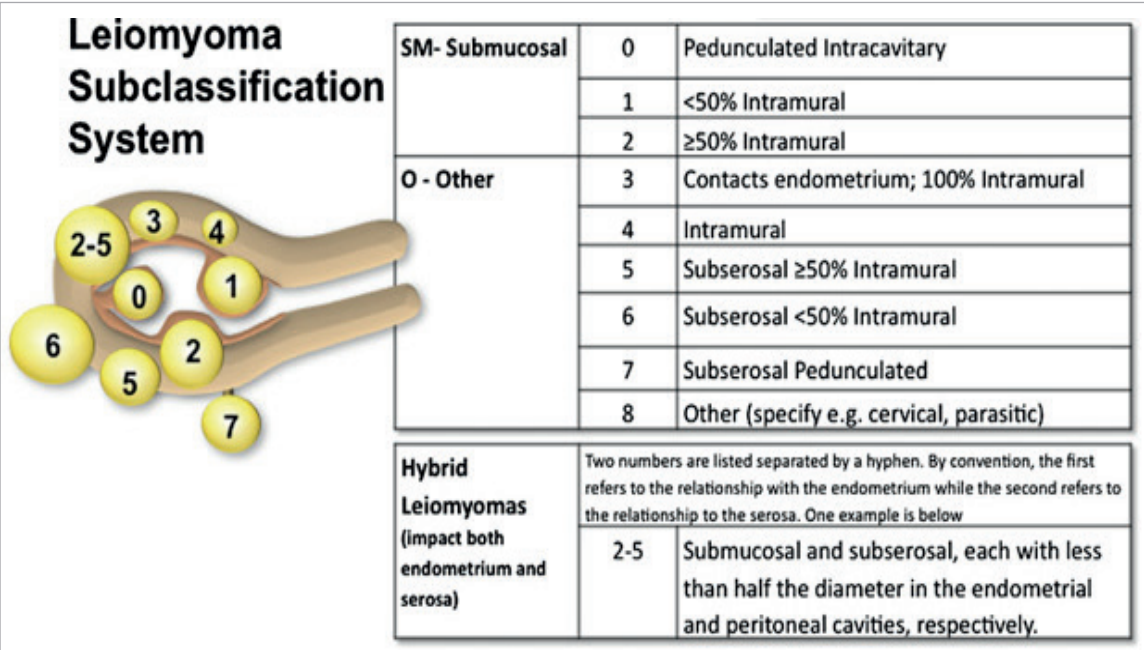
Se han reportado aneuploidías en más del 40% afectando a los cromosomas 1, 2, 6, 7, 12, 14, 22 y X. ⁽³⁾ Se han detectado trastornos en la expresión de más de 100 genes.

Diversas sustancias como IGLF I y II, el factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF), endotelinas, hormona del crecimiento, prolactina, estrógenos, progesterona y andrógenos han sido implicados en su génesis y crecimiento ^(4,6)

Clasificación

Los miomas pueden ser únicos (15%) o múltiples (85%) y según su distribución topográfica se clasifican en submucosos (15%), intramurales (60 a 70%), subserosos (15%), cervicales (5%), intra-ligamentosos y parásitos. Recientemente la Federación Internacional de Ginecólogos y Obstetras FIGO ha adoptado la clasificación propuesta por el Dr. Malcolm Munro ⁽⁷⁾ que, tomando como base la Clasificación de Wamsteker (8) para los miomas submucosos (SM) agrega otros (O), completando 8 subtipos y dando la opción de describir como híbridos aquellos miomas que tengan características propias de dos subtipos, como por ejemplo el mioma 2-5 descrito en la figura 1, que es una lesión con componentes de intracavitario y subseroso a la vez.

Figura 1. Sistema de subclasificación de los leiomiomas. Reproducido con autorización de Munro MG, Abnormal uterine bleeding, Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2010.



Miomas e Infertilidad

El diagnóstico de miomas en pacientes que desean reproducción está aumentando progresivamente, ya que, por diversas causas, la edad de comenzar a tener hijos se está retrasando y la resolución de los métodos diagnósticos aumenta. ⁽²⁾

Se ha asociado la presencia de miomas con la infertilidad, pero la mayor parte de los estudios publicados no han sido controlados y randomizados, ni tampoco corregidos por análisis multivariado para factores como la edad, posición, tamaño, número de fibromas u otros factores de infertilidad. Se estima que sólo en el 1 a 2% de las pacientes infértiles los miomas serán la causa única de su problema. ⁽⁹⁾

Se piensa que los miomas pueden causar infertilidad por:

- Distorsión y elongación de la cavidad.
- Aumento de la contractilidad uterina.
- Alteraciones de la perfusión uterina.
- Alteraciones endometriales (perfusión-inflamación-receptividad).
- Compresión tubaria y ovárica.

Indicaciones de tratamiento de los miomas en pacientes con problemas de Fertilidad

Los miomas submucosos que distorsionan la cavidad uterina y aquellos de gran tamaño que alteran el útero de modo importante han sido clásicamente tributarios de miomectomía. ^(10,11)

Sólo se ha publicado un estudio prospectivo randomizado que comparó los resultados de la miomectomía histeroscópica versus una conducta expectante en pacientes infértiles. ⁽¹²⁾ Este se ha citado en una reciente revisión de la literatura como el sustento de una recomendación grado A para la resección histeroscópica de miomas submucosos. ⁽¹³⁾ Sin embargo este estudio fue retractado por los editores de Fertility and Sterility, lo que significa que la comunidad científica debe considerar el trabajo como no publicado y por tanto no es correcto citarlo como la mejor evidencia disponible para el manejo de los miomas SM, ni derivar de este recomendación alguna. ⁽¹⁴⁾

Por lo anterior la mejor evidencia disponible está contenida en la exhaustiva revisión de la Dra. Elizabeth Pritts ⁽¹⁵⁾ quien en el año 2009 concluyó que:

- Los miomas subserosos no afectan la fertilidad.
- Las lesiones intramurales disminuyen la fertilidad, pero los resultados de su tratamiento son poco claros.
- Los miomas SM afectan la fertilidad y su resección es beneficiosa.

Conclusiones

Existe poca evidencia de buena calidad para guiar las decisiones clínicas en pacientes infértiles en que se detectan miomas uterinos. ⁽¹³⁾

Siempre se debe recordar que asociación entre miomas e infertilidad es débil y por tanto se debe realizar un estudio de infertilidad completo. Es más frecuente que se presente como una condición asociada (15 a 20%) que como una causa de infertilidad (1 a 2%).

En general, si no existe otra causa de infertilidad, la miomectomía podría aumentar las tasas de embarazo cuando se resecan miomas submucosos⁽¹⁵⁾ o si se extraen miomas con compromiso intramural significativo y tamaño mayor o igual a 6 cm.⁽¹⁷⁾

La miomectomía histeroscópica es el gold estándar para el tratamiento de los miomas submucosos (SM).^(7, 15, 16) La resección vía abdominal por laparotomía o laparoscopia es el tratamiento para las otras localizaciones (O) y para lesiones híbridas como el mioma 2-5 de la clasificación FIGO.^(7, 16, 17)

Referencias

1. Parker WH. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertil Steril*. 2007 Apr; 87(4):725-36.
2. Day Baird D, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women:ultrasound evidence.*Am J Obstet Gynecol* 2003;188:100-7.
3. Rien MS, Friedman AJ, Barbieri RL. Cytogenetic abnormalities in uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 1991;77:923-6.
4. Spellacy WM, Le Maire WJ, Buhl WC. Plasma growth hormone and estradiol levels in women with uterine myomas. *Obstet Gynecol* 1972;40:829.
5. Tanfin Z, Breuiller-Fouche M. The Endothelin Axis in Uterine Leiomyomas: New Insights. *Biol Reprod*. 2012 May 2.
6. Daly DC, Walters CA, Prior JC. Prolactin production from proliferative phase leiomyoma. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:1059-1063.
7. Munro MG, Critchley HO, Fraser IS; FIGO Menstrual Disorders Working Group. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Fertil Steril*. 2011 Jun;95(7):2204-8, 2208.e1-3.
8. Wamsteker K, Emanuel MH, de Kruif JH . Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension. *Obstet Gynecol*. 1993;82:736-740.
9. Buttram VC, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology and management. *Fertil Steril* 1981;36:433-45.
10. Verkauf BS. Myomectomy for fertility enhancement and preservation. *Fertil Steril* 1992;58:1-15.
11. Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum Reprod* 2002;17:1424-30.
12. Shokeir T, El-Shafei M, Yousef H, Allam AF, Sadek E. Submucous myomas and their implications in the pregnancy rates of patients with otherwise unexplained primary infertility undergoing hysteroscopic myomectomy: a randomized matched control study. *Fertil Steril*. 2010 Jul;94(2):724-9.
13. AAGL Practice Report: Practice guidelines for the diagnosis and management of submucous leiomyomas. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012 Mar-Apr;19(2):152-71.

14. [No authors listed]. Retraction. Submucous myomas and their implications in the pregnancy rates of patients with otherwise unexplained primary infertility undergoing hysteroscopic myomectomy: a randomized matched control study. *Fertil Steril*. 2011 Sep;96(3):800.
15. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril*. 2009 Apr;91(4):1215-23.
16. Kolankaya A, Arici A. Myomas and assisted reproductive technologies: when and how to act? *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2006 Mar;33(1):145-52.
17. Seracchioli R, Rossi S, Govoni F, Venturoli S, Bulletti C. Fertility and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy of a large myomata: a randomized comparison with abdominal myomectomy. *Hum Reprod* 2000;15:2663-8.

Anexo 9: Centro diagnóstico terapéutico de la pareja infértil de alta complejidad (FIV/ICSI)

Localización: Hospital tipo 1, de preferencia con vinculación académica; este Centro recibirá las interconsultas desde los centros de menor complejidad y de hospitales asignados dentro de la Red Asistencial (convenio con FONASA). Además, se hará cargo de resolver los casos de baja complejidad de la población asignada al Servicio de Salud en el cual se encuentra.

Recursos Humanos: Requiere de un grupo multiprofesional formado por:

- Gineco-obstetras, con sub especialidad en Medicina Reproductiva (título entregado por un centro académico reconocido, nacional o internacional);
- Urólogos con entrenamiento en Medicina Reproductiva;
- Biólogos permanentes o de planta, con experiencia en manejo de gametos masculinos y femeninos, así como el conocimiento de las diferentes Técnicas de Fertilización Asistidas y Crio-preservación;
- Personal de laboratorio, como Tecnólogo Médico a cargo del laboratorio de análisis hormonal;
- Matrona (s) como coordinadora y prestadora de servicios asistenciales y educativas;
- Psicólogo permanente;
- Personal auxiliar capacitado.

El equipo médico debe tener entrenamiento clínico diagnóstico en endocrinología reproductiva e infertilidad, conocimientos de ecografía reproductiva y de endoscopia diagnóstica quirúrgica en la sub-especialidad.

El Director del Centro asume el rol de coordinación técnica y administrativa y, deberá reportar su quehacer y resultados a las autoridades administrativas pertinentes. Debe existir entre los médicos del Centro un sistema de visita a sala y turnos de llamada, para controlar, evaluar y solucionar cualquier inconveniente de las pacientes sometidas a tratamiento en fines de semana y días festivos.

El Centro debe ser acreditado de acuerdo a normativas ministeriales; la acreditación es un requisito para optar a convenios de atención con FONASA y con aseguradores privados. El Centro debe tener Comité de Ética debidamente acreditado, con miembros diferentes a los profesionales de Medicina Reproductiva. Todo procedimiento debe realizarse bajo consentimiento informado de las personas en estudio y tratamiento.

Infraestructura

- **Planta Física:** consultas de atención, sala de espera, toma de muestras (sangre, semen), sala de reuniones (trabajo grupal con pacientes en ciclo de fertilización asistida, a cargo de matrona y psicólogo).
- Equipo de ecografía transvaginal propio, que garanticen su disponibilidad los siete días de la semana;
- Equipo de endoscopía (laparoscopia diagnóstico y quirúrgico, histeroscopia diagnóstico, histeroscopia quirúrgico y resectoscopia);
- Laboratorio independiente, o dentro del Laboratorio central del Hospital, donde existan las facilidades necesarias para realizar espermigramas diagnósticos y separación espermática, con el objetivo de realizar IIU;
- Laboratorio de gametos masculinos (en dependencias diferentes al Laboratorio de Fertilización In Vitro): centrífugas, microscopio con phase, cámara Makler, estufa de CO₂, campana de flujo laminar, purificador de aire etc;
- Pabellones independientes, o con adecuado convenio de uso dentro del Hospital, con acceso a toda hora y todos los días de la semana, que permita realización de los procedimientos de aspiración folicular o, la obtención quirúrgica de espermatozoides;
- **Laboratorio de Fertilización In Vitro y de gametos femeninos** (contiguo al pabellón donde se realiza la aspiración folicular para obtener los gametos femeninos): purificadores de aire, aire acondicionado para mantener estable la temperatura ambiental del laboratorio, centrífuga, estufas CO₂-O₂ (mínimo 2, como respaldo en caso necesario), campana de flujo laminar, microscopios estereoscópicos, equipamiento óptico y de micromanipulación para realizar ICSI;
- **Sala de Criopreservación de gametos, Pro-núcleos (PN) o embriones:** debe estar en la cercanía del laboratorio de Fertilización In Vitro, pero en una dependencia separada;
- Equipamiento de criopreservación: cámara, sistema de registro de curvas, estanques de Nitrógeno líquido (mínimo 2);
- Equipamiento de descongelación.

Servicios de Apoyo

Se requiere contar con:

- Laboratorio central propio, que procese hormonas los 7 días de la semana con los estándares adecuados.
- Servicio de Imagenología
- Servicio de Urología los 7 días de la semana
- Servicio de Pabellón y de Anestesiología los 7 días de la semana
- Servicio de Anatomía Patológica
- Centro de datos que permita evaluar su labor y, compartir resultados dentro de la Red Asistencial nacional.

Modo de funcionamiento del Centro de Alta Complejidad

Las parejas derivadas al Centro de Alta Complejidad para FA, serán evaluadas en forma conjunta por el Gineco-obstetra Subespecialista en Medicina Reproductiva, la Matrona y él/la Psicólogo/a del Programa de FA.

Matrona (ón): entrevista a la pareja, certifica la forma de derivación, recopila los exámenes ya realizados, ingresa a la pareja a la Lista de Espera antes de ser llamados para iniciar su tratamiento; actualmente, en el IDIMI la espera es de 1 año y medio.

Subespecialista en Medicina Reproductiva: entrevista a la pareja, realiza examen físico pertinente, confecciona la ficha clínica. Solicita actualización de los exámenes: FSH, LH y E2 en día 3 de ciclo, P4 en día 20-22 de ciclo; ecotomografía transvaginal, (Eco TV); espermiograma con morfología estricta de Kruger y test de separación espermática. Por el actual tiempo de espera, puede ser necesario repetir algunos test funcionales al momento de iniciar el tratamiento.

Psicólogo/a: entrevista a las parejas por separado, y realiza sesiones grupales, para manejar el impacto emocional que conlleva la condición de pareja infértil y el tratamiento requerido.

Al ingresar a cada tipo de procedimiento, los miembros de la pareja, firman un consentimiento informado.

Anexo 10: Fases de las Técnicas de Reproducción Asistida: FIV e ICSI

Los ciclos de FIV/ICSI tienen las siguientes fases que serán descritas en este anexo:

1. EOC (Monitorizada).
2. Gatillaje de reanudación de la meiosis y maduración oocitaria final.
3. Aspiración folicular.
4. Obtención y preparación de espermatozoides.
5. Inseminación de ovocitos.
6. Cultivo de pronúcleos y embriones.
7. Soporte de fase lútea.
8. Transferencia embrionaria.
9. Determinación de embarazo.

Estimulación ovárica controlada

El objetivo es obtener un mayor número de ovocitos en metafase II, los que son óptimos para los procedimientos de FIV/ICSI, y eventualmente criopreservar pronúcleos (PN) o embriones. Con el fin de obtener una cohorte homogénea de ovocitos, se utilizan las gonadotropinas urinarias o recombinantes. Este procedimiento no está exento de riesgos, siendo el principal el Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO).

Objetivos de la EOC en ciclos de TRA:

- Reclutar y seleccionar un número mayor de ovocitos competentes.
- Coordinar el desarrollo folicular y endometrial.
- Manejar el momento de la ovulación.

En la EOC para TRA, se utilizan gonadotropinas urinarias y FSH recombinante de múltiples dosificaciones. Para inhibir el alza prematura de LH, se utiliza un agonista de GnRH, sea subdérmico o de depósito intramuscular, o un antagonista de GnRH, ambos con un mecanismo de acción diferente.⁽¹⁾

Los protocolos de EOC, se deciden según el caso clínico en particular. Todos los protocolos para FIV requieren siempre un estrecho seguimiento folicular ultrasonográfico que puede ser complementado con una evaluación de la biosíntesis de estradiol como reflejo de la función folicular. Las cohortes foliculares obtenidas en EOC para TRA tienden a ser más homogéneas al utilizar anticonceptivos orales (ACO) durante el ciclo previo. El momento de inducir la ruptura maduración oocitaria final con hCG, es variable según cada protocolo, pero en general se realiza en presencia de 2 o más folículos con un diámetro folicular de 17 mm y un endometrio trilaminar de 8 mm o más. La aspiración folicular se realiza entre las 34 y 36 horas post administración de hCG.

Monitorización de los ciclos

El propósito de la monitorización del ciclo es realizar una estimulación segura y reducir el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica. La monitorización se puede realizar mediante seguimiento ultrasonográfico (USTV) o por medio de la medición de estradiol sérico.

Existen estudios randomizados controlados los cuales señalan que no existe diferencia significativa entre la monitorización por USTV más estradiol versus sólo control por USTV en la tasa de embarazo y en la tasa de síndrome de hiperestimulación ovárica.⁽²⁾

Maduración de ovocitos

La gonadotropina coriónica humana (hCG) ha sido usada clásicamente para inducir la reanudación de la meiosis del ovocito en ciclos de TRA. En ciclos naturales la elevación brusca de la hormona luteinizante (LH) es esencial para los estadios finales de la maduración folicular, o sea, reiniciar la meiosis para que el ovocito llegue a metafase II y sea fecundable, para inducir la rotura del folículo, expulsar el ovocito del folículo y provocar su captura por la trompa de Falopio.⁽²⁾

La gonadotropina coriónica humana (hCG) se ha utilizado durante varios años en Medicina Reproductiva para imitar la elevación brusca de la LH endógena, debido a que hay semejanzas estructurales considerables entre ambas hormonas, por lo que comparten el mismo receptor.⁽²⁾

Actualmente existen 2 preparados de hCG, uno de origen urinario y una preparación recombinante. No existe diferencia significativa en la tasa de embarazo en curso, en la tasa de nacidos vivos, en la tasa de aborto o en la tasa de síndrome de hiperestimulación ovárica, al utilizar hCG recombinante o hCG urinaria.⁽³⁾ La dosis de hCG urinaria efectiva para inducir maduración de ovocito es de 5.000 UI. La dosis de hCG recombinante que equivale a la urinaria corresponde a 250 ug.^(3,4)

Los agonistas de GnRH (aGnRH) al ser administrados producen una elevación brusca de LH y FSH, fenómeno que es denominado "flare-up". Por lo anterior los aGnRH se han utilizado para la inducción de la maduración del ovocito. Revisiones sistemáticas encuentran menores tasas de embarazo en

curso y nacidos vivos al gatillar con aGnRH comparado con hCG, pero con una significativa reducción en la tasa de síndrome de hiperestimulación ovárica moderado y severo. Por lo anterior se pueden utilizar en pacientes con alto riesgo de este síndrome, pero no se recomienda su uso sistemático en ciclos autólogos en fresco. ⁽⁵⁾

Aspiración folicular

Los ovocitos son recolectados entre 34 y 36 hrs. tras la administración de hCG. Se realiza mediante culdocentesis, bajo visión ultrasonográfica directa de los ovarios y con sedación; los ovarios se puncionan a través del fondo de saco de Douglas con una aguja G16 de lumen doble o único. La aspiración, guiada por ultrasonografía, ha permitido incrementar en forma significativa la recuperación ovocitaria en comparación con la vía laparoscópica. ⁽⁶⁾

El sistema de aspiración es cerrado y el ovocito es recuperado en un medio buffer, de tal forma que no tenga contacto con el medio ambiente. La ultrasonografía permite la aspiración en presencia de adherencias severas, ya que al realizarla por vía vaginal, estas se evitan. Este procedimiento requiere experiencia del operador para no lesionar órganos nobles, especialmente los grandes vasos pélvicos.

Una vez obtenido, el ovocito es clasificado morfológicamente bajo visión microscópica; el ovocito óptimo es aquel en metafase II con una corona radiada expandida.

Preparación espermática para FIV

La obtención de espermatozoides para realizar la FIV se realiza el mismo día de la aspiración folicular y puede ser por masturbación, en caso de que existan espermatozoides en el eyaculado, o por diferentes técnicas de obtención de espermatozoides, en caso que exista una azoospermia, que se realiza antes de la aspiración folicular. Una vez que se tiene la muestra, se prepara en el laboratorio para realizar la FIV, dependiendo del espermiograma previo y de los antecedentes del paciente.

La preparación espermática juega un rol importante la FIV, la cual difiere a la realizada para IIU. Existen múltiples métodos para preparar el semen para la FIV; generalmente, se usan preparaciones que incluyen las gradientes de densidad, asociado o no a lavado espermático y, la técnica de swim-up.

Inseminación ovocitaria y cultivo

Los ovocitos recuperados son inseminados con una muestra espermática, generalmente obtenida por masturbación 1-2 horas antes de la aspiración folicular. La muestra es preparada mediante swim-up o gradientes de densidad con el objetivo de obtener una densidad espermática de aproximadamente 50.000 espermios móviles por ovocito.

A las 17 horas post inseminación, se examina los ovocitos bajo el microscopio y se puede observar la primera etapa de la fecundación, el ovocito en estado de pro núcleo (PN). En este momento se cambian de cultivo para que continúen su desarrollo a embrión de segundo o tercer día, y para ser luego transferidos al útero. En algunas ocasiones, por razones diagnóstico-terapéuticas, se decide continuar con el desarrollo embrionario hasta el quinto día (etapa de blastocisto), para realizar la transferencia al útero. Los PN o embriones supernumerarios son criopreservados para un uso posterior. La tasa de fecundación in vitro - obtención de PN - es generalmente del 80%, esto es: de cada 10 ovocitos inseminados en metafase II, se obtienen 8 PN. El porcentaje de clivaje, o sea el paso de 2 PN a embrión, es de 85 -90%.

Inyección intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI)

Cuando la etiología de la infertilidad afecta el proceso de fecundación, como ocurre en el factor masculino severo, la FIV no es la solución. ICSI es relativamente reciente, ya que en 1992 Palermo y cols.⁽⁷⁾ comunicaron la primera gestación y parto producto de esta técnica. Desde entonces ICSI reemplazó a otras técnicas de micro manipulación como la inyección subzonal espermática (SUZI).

Indicaciones:⁽⁸⁾

- Oligospermia severa (< 5 millones de espermios /ml)
- Astenospermia severa (< 5% de motilidad III)
- Azoospermias obstructivas y no obstructivas.
- Presencia significativa de anticuerpos antiespermáticos.
- Espermios congelados en programas oncológicos,
- Teratospermia severa (< de 4% morfología de Kruger)
- Infertilidad de causa no precisada con Test de Hemizona Alterado.
- Falla de fertilización en ciclo previo de FIV.

Técnica:

La implementación de esta técnica presupone no sólo un equipamiento muy especializado, sino un personal idóneo y entrenado en micro manipulación celular. Entre los factores que determinan el éxito de este procedimiento, destacan:

- Viabilidad del espermatozoide.
- Calidad espermática.
- Calidad ovocitaria.
- Tolerancia del ovocito a la manipulación.
- Experiencia del operador.

La muestra para el procedimiento puede tener diferentes orígenes:

- Eyaculado fresco.
- Aspiración espermática epididimaria percutánea (PESA: Percutaneous Epididymal Sperm Aspiration).
- Aspiración microquirúrgica del epidídimo (MESA: Microsurgical Epididymal Sperm Aspiration).
- Aspiración espermática testicular percutánea (TESA: Testicular Sperm Aspiration).
- Extracción espermática testicular (TESE: Testicular Sperm Extraction).
- Descongelamiento de muestra previamente criopreservada.

El manejo del gameto femenino difiere del realizado en la FIV; se requiere un ovocito en estadio de metafase II sin cúmulo ni corona, para lo cual se realiza una disección manual y enzimática con hialuronidasa. También requiere una preparación espermática diferente, de tal forma que el biólogo pueda identificar y tomar un solo espermio, e introducirlo en una micropipeta de vidrio de 7 micrones; para ello, "golpea" al espermio en su cola para que se inmovilice por algunos segundos al despolarizar su membrana por el golpe. En ese momento se aspira por la cola, se toma con otra pipeta el ovocito desnudo, orientando el polocito a las 12 o las 6, de tal forma de no dañar el huso meiótico

que se encuentra próximo al sitio de la microinyección. Al puncionar el ovocito se aspira una mínima parte del oolema dentro de la pipeta de inyección y se inyecta el espermio. Todo el procedimiento se realiza con un micromanipulador, bajo visión microscópica.

La forma de realizar la EOC, la aspiración folicular, la transferencia embrionaria y la mantención de la fase lútea, no difieren de las descritas para la FIV.

Por tratarse de una técnica invasiva existen posibles riesgos:

- La omisión de la selección natural del espermio en el proceso de fertilización, podría significar la inyección de espermios con alteraciones, que en la actualidad no es posible identificar.
- Vinculado a lo anterior, es sabido que existe un mayor número de anomalías cromosómicas en hombres infértiles, especialmente aneuploidías de cromosomas sexuales; además, se ha informado una mayor incidencia de fibrosis quística en pacientes cuyos espermios provienen de testículos con ausencia de "vas deferens".
- Inyección de material extrínseco dentro del ovocito (detritus, medios de cultivo y otros).
- Daño al ovocito durante el procedimiento.

Es indispensable que el grupo de profesionales involucrado en estas técnicas proporcione una información completa a las parejas (aspectos biomédicos, técnicos y legales) sobre el procedimiento (Consejería).

Transferencia embrionaria

La transferencia embrionaria (TE) es uno de los pasos más controvertidos, conflictivos y delicados del ciclo de FIV/ICSI.

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

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

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

La transferencia embrionaria se realiza bajo guía ultrasonográfica. Diversos Meta-análisis han demostrado que la transferencia embrionaria guiada mediante ultrasonografía mejora las tasas de embarazo clínico y la tasa de embarazo en curso.^(9,11)

El mecanismo por el que la transferencia embrionaria guiada por ultrasonografía mejora las tasas de embarazo e implantación no ha sido exactamente determinado. Se ha atribuido a la confirmación

de que la punta del catéter esté dentro de la cavidad uterina, la distancia del catéter del fondo del útero, a evitar tocar el fondo uterino, a la disminución del número de transferencias difíciles, a la menor incidencia de sangre en el catéter, a la estandarización de los procedimientos entre diferentes operadores y a la repleción vesical.

La influencia del catéter en el éxito de la transferencia embrionaria, podría estar condicionada por su diseño, materiales empleados. Varios estudios están a favor del uso de catéter blando, ya que se asocia a mayor tasa de embarazo clínico.⁽¹²⁾

El embarazo múltiple es uno de los principales problemas de las TRA lo que implica consecuencias socio-económicas y mayor morbilidad para la madre y los fetos.^(13,14)

En una revisión Cochrane que comparó la transferencia de un embrión con la transferencia de 2 embriones, se observó una mejor tasa de embarazo al transferir 2 embriones, aunque la tasa de embarazo múltiple fue menor al transferir un sólo embrión. Al comparar la transferencia de dos embriones contra la transferencia de cuatro embriones, no se encontró diferencia significativa en la tasa de embarazo clínico, y en la tasa de nacido vivo.⁽¹⁴⁾ Lo único que se eleva es la tasa de multigestación al transferir más embriones.

Por lo tanto es recomendable la transferencia de no más de 2 embriones.

Soporte de fase lútea

Su uso está dado por la posibilidad de una fase lútea insuficiente, generada por la luteolisis secundaria a los altos niveles de estradiol y la remoción de células foliculares en la aspiración folicular.

El soporte de fase lútea consiste en la administración de progesterona exógena, desde el día de la aspiración folicular.

Las dosis a usar dependen de la vía de administración:

- 50 mg día de progesterona oleosa im.
- 400 mg cada 8 horas de progesterona micronizada intravaginal.
- 8 mg cada 12 horas de progesterona en gel intravaginal.
- Anillo vaginal de progesterona de depósito.

El tratamiento con progesterona se mantiene hasta las 8 semanas de gestación.⁽¹⁵⁾

Determinación de embarazo

Para controlar el resultado de las TRA se realiza una medición de hCG a los 12-14 días post transferencia con el fin de determinar la existencia de un embarazo bioquímico. La ultrasonografía se realiza la 4 semana post transferencia con el objetivo de confirmar un embarazo clínico y determinar el número de sacos gestacionales. Esta última observación permite calcular la tasa de implantación: número de sacos gestacionales visualizados / número de embriones transferidos.

Referencias

1. Al-Inany HG, Youssef MA, Aboulghar M, et al. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 May 11;(5):CD001750.
2. Lass A; UK Timing of hCG Group. Monitoring of in vitro fertilization-embryo transfer cycles by ultrasound versus ultrasound and hormonal levels: a prospective, multicenter, randomized study. *Fertil Steril* 2003; 80: 80-5.
3. Youssef MA, Al-Inany HG, Aboulghar M, et al. Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Apr 13;(4):CD003719.
4. Drugs used in reproductive medicine. *Current Obstetrics & Gynaecology*, 2003; 13:355-361.
5. Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus hcg for oocyte triggering in antagonist assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jan 19;(1):CD008046.
6. Hammarberg K, Enk L, Nilsson L, et al. Oocyte retrieval under the guidance of a vaginal transducer: evaluation of patient acceptance. *Hum Reprod*. 1987; 2(6):487-90.
7. Palermo G, Joris H, Devroey P, et al. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet*. 1992 4; 340(8810):17-8.
8. Sharma V, Allgar V, Rajkhowa M. Factors influencing the cumulative conception rate and discontinuation of in vitro fertilization treatment for infertility. *Fertil Steril* 2002; 78:40-46.
9. Matorras R, Urquijo E, Mendoza R, et al. Ultrasound-guided embryo transfer improves pregnancy rates and increases the frequency of easy transfers. *Hum Reprod*. 2002;17(7):1762-6.
10. Buckett WM. A meta-analysis of ultrasound-guided versus clinical touch embryo transfer. *Fertil Steril*. 2003 Oct;80(4):1037-41.
11. Brown J, Buckingham K, Abou-Setta AM, et al. Ultrasound versus 'clinical touch' for catheter guidance during embryo transfer in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD006107.
12. Buckett WM. A review and meta-analysis of prospective trials comparing different catheters used for embryo transfer. *Fertil Steril*. 2006; 85(3):728-34.
13. [No authors listed]. Prevention of twin pregnancies after IVF/ICSI by single embryo transfer. ESHRE Campus Course Report. *Human Reprod* vol 16, n4, 2001.
14. Pandian Z, Bhattacharya S, Ozturk O, et al. Number of embryos for transfer following in-vitro fertilisation or intra-cytoplasmic sperm injection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Apr 15;(2):CD003416.
15. van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, et al. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Oct 5;(10):CD009154.

Anexo 11: “Glosario de abreviaturas y terminología”

AFC: Sigla derivada del inglés “Antral Follicle Count”, en español: Recuento de Folículos Antrales.

AMH: Sigla derivada del inglés: “Anti-Müllerian Hormone”, en español: hormona anti-Mülleriana.

ASRM: Sigla derivada del inglés: “American Society for Reproductive Medicine”, en español: Sociedad Americana de Medicina Reproductiva.

CAE: Consultorio Adosado de Especialidades.

CC: Citrato de Clomifeno.

CDT: Centro de Diagnóstico Terapéutico.

Cirugía reproductiva: Procedimientos quirúrgicos realizados para diagnosticar, conservar, corregir, y/o mejorar la función reproductiva.

Criopreservación: Congelación o vitrificación y el almacenamiento de gametos, cigotos, embriones o tejido gonadal.

CRS: Centro de Referencia en Salud.

E2: Estradiol.

Embarazo bioquímico (aborto espontáneo preclínico): Embarazo diagnosticado sólo por la detección de HCG en suero u orina y que no se desarrolla en embarazo clínico.

Embarazo clínico con latido cardíaco fetal: Embarazo diagnosticado con ecografía o por documentación clínica de al menos un feto con latido cardíaco. Esto incluye embarazo ectópico.

Embarazo clínico: Embarazo diagnosticado por visualización ecográfica de uno o más sacos gestacionales o signos clínicos definitivos de embarazo. Esto incluye embarazo ectópico. Nota: múltiples sacos gestacionales son contados como un solo embarazo clínico.

Embarazo ectópico: Un embarazo en el cual la implantación tiene lugar fuera de la cavidad uterina.

ESGE: Sigla derivada del inglés: “European Society of Gynaecological Endoscopy”, en español: Sociedad Europea de Endoscopia Ginecológica.

ESHRE: Sigla derivada del inglés: “European Society of Human Reproduction and Embryology”, en español: Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología.

FIV: Fertilización in vitro.

FSH: Hormona folículo estimulante.

GnRH: Sigla derivada del inglés “Gonadotropin-releasing Hormone”, en español: Hormona liberadora de gonadotropinas.

hCG: Sigla derivada del inglés: “human Chorionic Gonadotropin”, en español: Gonadotropina o gonadotrofina coriónica humana.

HSG: Histerosalpingografía.

IA: Inseminación artificial.

IAH: Inseminación artificial homóloga, esto es con semen del cónyuge o pareja.

IAD: Inseminación artificial con semen de donante.

ICMART: Sigla derivada del inglés "International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology", en español "Comité Internacional para la monitorización de las Tecnologías de Reproducción Asistida".

ICSI: Sigla derivada del inglés "Intra-cytoplasmatic Sperm Injection", en español "Inyección intracitoplasmática de espermatozoide", esto es: procedimiento mediante el cual un solo espermatozoide es inyectado en el citoplasma de un ovocito.

IDIMI: Instituto de Investigaciones Materno Infantil.

IIU: Inseminación intra-uterina

IMC: Índice de Masa Corporal, es el peso, expresado en kilogramos, dividido por la talla al cuadrado, expresada en metros.

Implantación: Proceso de unión y subsecuente penetración del blastocisto libre de zona pelúcida usualmente en el endometrio, que comienza 6 a 7 días después de la fecundación.

Inducción de ovulación (IO): Tratamiento farmacológico de mujeres con anovulación u oligo-ovulación con la intención de inducir ciclos ovulatorios normales.

Infertilidad: Enfermedad del sistema reproductivo definida como la incapacidad de lograr un embarazo clínico después de 12 meses o más de relaciones sexuales no protegidas.

ISCA: Infertilidad Sin Causa Aparente.

LPC: Laparoscopia.

LTZ: Letrozol.

Micromanipulación: Tecnología que permite efectuar procedimientos microquirúrgicos en espermatozoides, ovocitos, cigotos o embriones.

Múltiples de alto orden: Embarazo o parto con tres o más fetos o neonatos.

Muy bajo peso al nacer: Peso menor a 1.500 gr.

Nacimiento vivo: Expulsión completa del cuerpo de su madre del producto de la fecundación, independientemente de la duración del embarazo, si después de la separación respira o muestra cualquier otra evidencia de vida, tales como latido del corazón, pulsación del cordón umbilical, movimiento definido de músculos voluntarios, independientemente de si el cordón umbilical ha sido cortado o si la placenta está unida.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OPS: Organización Panamericana de la Salud.

P: Progesterona.

Parto: Expulsión o extracción de uno o más fetos de la madre después de completadas 20 semanas de edad gestacional.

Pequeño para edad gestacional: peso al nacer menor a dos desviaciones estándares de la media o menor que el décimo percentil de acuerdo a los gráficos locales de crecimiento intrauterino.

PRL: Niveles de prolactina sérica.

REDLARA: Red Latinoamericana de Reproducción Asistida.

Reproducción médicamente asistida (RMA): Reproducción lograda a través de la inducción de ovulación, estimulación ovárica controlada, desencadenamiento de la ovulación, técnicas de reproducción asistida (TRA), inseminación intrauterina, intracervical o intravaginal, con semen del esposo/pareja o un donante.

Saco gestacional: Estructura que contiene líquido e imagen de doble contorno asociada con un embarazo temprano, la cual puede estar localizada dentro o fuera del útero (en caso de un embarazo ectópico).

Saco(s) o embrión (es) evanescente(s): Documentación ecográfica de la desaparición espontánea de uno o más sacos gestacionales o embriones de un embarazo en marcha.

SERMs: Sigla derivada del inglés: Selective Estrogen Receptor Modulators, en español: Moduladores selectivos de los receptores de estrógeno.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO): Respuesta sistémica exagerada a la estimulación ovárica caracterizada por un amplio espectro de manifestaciones clínicas y de laboratorio. Se clasifica en suave, moderado o severo de acuerdo al grado de distensión abdominal, agrandamiento de los ovarios y complicaciones respiratorias, hemodinámicas y metabólicas.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) severo: El SHO es severo cuando se tiene que indicar hospitalización.

SIS: Sonohisterografía de Infusión Salina.

SOP: Síndrome de Ovarios Poliquísticos.

SSR: Salud Sexual y Reproductiva. Definición: "Se puede definir la Salud Sexual y Reproductiva como la posibilidad del ser humano de tener relaciones sexuales gratificantes y enriquecedoras, sin coerción y sin temor de infección ni de un embarazo no deseado; de poder regular la fecundidad sin riesgos de efectos secundarios desagradables o peligrosos; de tener un embarazo y parto seguros y de tener y criar hijos saludables".

Tasa acumulativa de partos con al menos un bebé nacido vivo: El número estimado de partos con al menos un bebé nacido vivo resultado de un ciclo de TRA iniciado o aspirado, incluyendo el ciclo en el cual se transfirieron embriones en fresco y los subsecuentes ciclos en los cuales se transfirieran embriones criopreservados y descongelados. Esta tasa es usada cuando se ha transferido menos del total de embriones en fresco y embriones criopreservados y descongelados de un solo ciclo de TRA. Nota: el nacimiento de un bebé único, o múltiples es registrado como un solo parto.

Tasa de embarazo clínico: El número de embarazos clínicos expresados por 100 ciclos iniciados, ciclos de aspiración o ciclos de transferencia de embriones. Nota: cuando se expresen las tasas de embarazo clínico, el denominador (iniciados, aspirados o transferencias) debe ser especificado.

Tasa de implantación: Número de sacos gestacionales observados, dividido por el número de embriones transferidos.

Tasa de nacimientos vivos: Número de nacimientos que hayan resultado en al menos un nacido vivo expresado por 100 ciclos iniciados, ciclos de aspiración, o ciclos de transferencia de embriones. Cuando se exprese la tasa de nacidos vivos el denominador (ciclos iniciados, aspirados o de transferencias) debe especificarse.

TRA: Técnicas de Reproducción Asistida, esto es: "todos los tratamientos o procedimientos que incluyen la manipulación tanto de ovocitos como de espermatozoides o embriones humanos para el establecimiento de un embarazo. Esto incluye, pero no está limitado sólo a, la fecundación in vitro y la transferencia de embriones, la transferencia intratubárica de gametos, la transferencia intratubárica de cigotos, la transferencia intratubárica de embriones, la criopreservación de ovocitos y embriones, la donación de ovocitos y embriones, y el útero subrogado. TRA no incluye a la inseminación artificial usando espermatozoides ni de la pareja ni de un donante".

Transferencia de embriones (TE): Procedimiento mediante el cual uno o más embriones son colocados en el útero o en la trompa de Falopio.

Transferencia electiva de embriones: Transferencia de uno o más embriones, seleccionados a partir de una cohorte más grande de embriones.

Transferencia intratubárica de gametos: Procedimiento de TRA en el cual ambos gametos (ovocitos y espermatozoides), son transferidos a la trompa de Falopio.

Transferencia intratubárica de cigoto: Procedimiento mediante el cual uno o más cigotos son transferidos a la trompa de Falopio.

TSH: Hormona estimulante de la tiroides.

USTV: Ultrasonido o Ultrasonografía Transvaginal.

Vitrificación: Método ultrarrápido de criopreservación que previene la formación de hielo dentro de una suspensión que se solidifica de manera similar al vidrio.

Zigoto: Célula diploide resultante de la fecundación de un ovocito por un espermatozoide, la cual subsecuentemente se divide para formar un embrión.