

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

Departamento de Obstetricia y Ginecología



**FACTORES PREDICTORES DE EMBARAZO EN  
INSEMINACIÓN INTRAUTERINA**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR**

Jorge Arturo Valverde Martínez

Bajo la dirección de los Doctores:

José Manuel Bajo Arenas  
Vicente Martínez Vizcaíno

**Madrid, 2002**

**ISBN: 84-669-2112-5**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO**

**DE**

**OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA**

**“FACTORES PREDICTORES DE EMBARAZO  
EN INSEMINACIÓN INTRAUTERINA”**

**Jorge Arturo Valverde Martínez**

**Madrid, 2002**

**TESIS DOCTORAL**

**“FACTORES PREDICTORES DE EMBARAZO  
EN INSEMINACIÓN INTRAUTERINA”**

**Jorge Arturo Valverde Martínez**

**Abril, 2002**

**DIRECTORES:**

**Profesor Don José Manuel Bajo Arenas**

**Profesor Don Vicente Martínez Vizcaíno**

A Encarni

A mis padres, Arturo y Conchi

A mis hermanos, Raul y Mario

# **AGRADECIMIENTOS**

- Al Profesor José Manuel Bajo Arenas, por aceptar la dirección de esta tesis, facilitarme la recogida de datos, enriquecerla con sus valiosos conocimientos y experiencia, y por animarme en los momentos de mayor desesperación.
  
- Al Profesor Vicente Martínez Vizcaíno, por su inestimable orientación y ayuda en el manejo metodológico y estadístico, por su incansable asesoramiento, por la cantidad de horas que ha dedicado a esta tesis, por su constante estímulo y paciencia, así como por toda la ilusión que en ella ha depositado a lo largo de su desarrollo.
  
- Al Profesor José Antonio Vidart Aragón, por aceptar la tutoría de esta tesis, así como por su dedicación e interés mostrados durante los cursos de doctorado.
  
- A todos los integrantes de la clínica GINEFIV en Madrid, que me han prestado tan amable y desinteresadamente toda su colaboración, durante los años que ha durado este estudio.
  
- A Consuelo Valencia, bibliotecaria del Hospital Virgen de la Luz de Cuenca, por su resolutiva y afectuosa aportación de bibliografía.

# ÍNDICE

---

<b>I.</b>	<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
1.	IMPORTANCIA DE LOS PROBLEMAS DE ESTERILIDAD.....	2
2.	LA REPRODUCCIÓN: PRINCIPIOS EMBRIOLÓGICOS, ANATÓMICOS Y ENDOCRINOLÓGICOS.....	5
3.	ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA MEDICINA DE LA REPRODUCCIÓN.....	23
4.	MARCO TEÓRICO ACTUAL DE LA MEDICINA DE LA REPRODUCCIÓN.....	27
<b>II.</b>	<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>31</b>
<b>III.</b>	<b>OBJETIVO.....</b>	<b>34</b>
<b>IV.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>36</b>
1.	DISEÑO.....	37
2.	SUJETOS.....	37
3.	INTERVENCIONES.....	41
3.1.	Desarrollo folicular.....	41
3.2.	Ovulación.....	42
3.3.	Preparación de la muestra de semen.....	43
3.4.	Inseminación.....	45
3.5.	Apoyo en fase lútea.....	45
3.6.	Diagnóstico de embarazo.....	46
4.	VARIABLES.....	47
4.1.	Variables predictoras.....	47
4.2.	Variables resultado.....	51
5.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	52



---

<b>V.</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>54</b>
1.	DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.....	55
1.1.	Sujetos.....	55
1.2.	Ciclos.....	57
2.	RESULTADOS DE LAS INTERVENCIONES.....	59
3.	VALORES DE LAS VARIABLES INTERMEDIAS.....	61
4.	VALORES DE LAS VARIABLES RESULTADO.....	65
5.	INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO INDUCTOR DE LA OVULACIÓN.....	67
6.	RELACIÓN ENTRE VARIABLES PREDICTORAS Y VARIABLES RESULTADO.....	71
6.1.	Embarazo.....	71
6.2.	Embarazo a término.....	77
6.3.	Número de embriones.....	84
6.4.	Número de recién nacidos.....	90
7.	REGRESIÓN LOGÍSTICA.....	98
<b>VI.</b>	<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>101</b>
1.	DISCUSIÓN DEL MATERIAL Y MÉTODOS.....	102
1.1.	Diseño.....	102
1.2.	Sujetos.....	102
1.3.	Intervenciones.....	103
1.4.	Variables predictoras.....	104
1.5.	Variables resultado.....	112
1.6.	Análisis estadístico.....	113
2.	DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	114
2.1.	Muestra.....	114
2.2.	Variables predictoras.....	116
<b>VII.</b>	<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>124</b>
<b>VIII.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>126</b>

# **I. INTRODUCCIÓN**

## **1. IMPORTANCIA DE LOS PROBLEMAS DE ESTERILIDAD.**

Cada día tienen lugar alrededor de 100 millones de coitos en todo el mundo, los cuales generan 910.000 embarazos; el 50% de estos embarazos no son planeados y tan sólo el 25% son deseados. Alrededor de 150.000 embarazos no deseados acaban en abortos inducidos cada día <sup>(1)</sup>. Sin embargo entre 50-80 millones de individuos en edad reproductiva no consiguen la descendencia deseada a través de sus relaciones sexuales <sup>(2)</sup>. Aunque el número de parejas que consultan por esterilidad es muy inferior a esta cifra (se calcula que entre el 25 y el 50% de las parejas estériles no lo hacen nunca), sigue siendo un motivo de consulta importante. Es más, el número de consultas en los países desarrollados motivadas por estos desórdenes se ha incrementado notablemente en las últimas décadas. Un claro ejemplo es lo sucedido en Estados Unidos, donde las consultas ascendieron desde 600.000 en 1968 a cerca de 1 millón a principios de los 70; diez años después esta cifra se duplicó, y en 1995, 9,3 millones de mujeres (el 15% de las mujeres en edad fértil) realizaron alguna consulta por esterilidad <sup>(3)</sup>.

No todas las parejas que consultan tienen un problema grave de fertilidad, sino que muchas de ellas las podríamos considerar subfértiles, es decir, con una probabilidad de embarazo disminuida, pero que podrían concebir sin tratamiento <sup>(4)</sup>. Los estudios epidemiológicos muestran unas cifras variables de parejas estériles en los países desarrollados, pero que oscilan entre el 8 y el 32% de las parejas en edad reproductiva <sup>(3, 5-10)</sup>. Esta variabilidad tan grande en la prevalencia de la esterilidad se debe en parte a

la ya mencionada ausencia de consulta por parte de muchas parejas, pero también a otras circunstancias; las diferentes culturas y costumbres de las poblaciones estudiadas pueden arrojar cifras de esterilidad distintas unas de otras; igual ocurre con la edad de la población estudiada.

En este sentido, existe un estudio clásico realizado por Christopher Tietze en la década de los 50, encaminado a conocer el impacto de la edad sobre la fertilidad: analizó las tasas de fertilidad de los hutteritas, una secta que nació en Suiza en 1500 y que se trasladaron a Dakota en la década de 1870; de las 4 colonias iniciales con 443 hutteritas pasaron a 93 colonias y 8.542 hutteritas en 1950. Esta secta condena cualquier método anticonceptivo y no ponen límite a la cantidad de hijos. Tietze calculó una tasa global de esterilidad de tan sólo el 2,4%, pero el porcentaje de mujeres estériles era diferente según los grupos de edad: 11% a los 35 años, 33% a los 40 años y 87% a los 45 años. Esta población es el paradigma de lo alta que puede ser la tasa de fertilidad en una población sana, estable y que no usa anticonceptivos <sup>(11)</sup>.

Pero quizás el motivo más importante de la variabilidad en las tasas de esterilidad publicadas se deba a la falta de uniformidad a la hora de definir a una pareja como estéril. Un estudio publicado por el propio Tietze en 1950 puso de manifiesto que el 90% de las gestaciones deseadas se conseguían habitualmente en el transcurso del primer año de relaciones sexuales sin protección anticonceptiva <sup>(12)</sup>; en este hecho se basa la Sociedad Americana de Medicina de la Reproducción para poder definir una pareja como estéril, es decir, aquella pareja que no consigue un embarazo tras un año de coitos frecuentes sin protección anticonceptiva.

Por otra parte, el profesor Botella manifiesta que hasta el 60% de las gestaciones se producen durante el primer año y que ese 90% se consigue después de dos años de coitos sin protección <sup>(13)</sup>; sobre la base de estos hallazgos la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), define a una pareja como estéril cuando tras dos años de coitos regulares, con finalidad procreadora y sin protección anticonceptiva, no ha conseguido un embarazo. Mientras que para la Organización Mundial de la Salud (OMS) también es preciso que transcurran dos años sin descendencia, independientemente de otros factores influyentes en la fertilidad, como pueda ser la edad de la mujer <sup>(14)</sup>, la tendencia actual es la de acortar a un año el tiempo de espera a la hora de definir una pareja como estéril.

En cualquier caso, se calcula que la tasa de concepción en una pareja joven, libre de enfermedad y que mantengan coitos sin protección anticonceptiva de forma frecuente es de aproximadamente el 45 % por cada ciclo menstrual que se intenta. No obstante, la tasa de embarazos a término se reduce al 25 % por ciclo, ya que el resto acaba en abortos, tanto clínicos (10-14 %) como subclínicos <sup>(15)</sup>.

## **2. LA REPRODUCCIÓN: PRINCIPIOS EMBRIOLÓGICOS, ANATÓMICOS Y ENDOCRINOLÓGICOS.**

El término reproducción etimológicamente significa “transmisión de vida”. La reproducción humana es básicamente el resultado de la interacción de dos células: una procedente de las gónadas femeninas, el ovocito o gameto femenino, y otra procedente de las gónadas masculinas, el espermatozoide o gameto masculino. Estas dos células destinadas a la reproducción surgen como consecuencia de dos procesos totalmente distintos e independientes que son el desarrollo folicular y la espermatogénesis.

La interacción natural entre los dos gametos se lleva a cabo en un contexto anatómico muy concreto y hasta hace pocos años imprescindible, el aparato genital femenino. Tanto el desarrollo de los gametos como su interacción precisan de un ambiente hormonal específico. Por este motivo conviene recordar brevemente todos estos aspectos que intervienen de forma ineludible en la reproducción humana:

- El desarrollo folicular.
- La espermatogénesis.
- El aparato genital femenino.
- La endocrinología de la reproducción.

- **El desarrollo folicular.**

Pitágoras (570 – 497 a. de C.) fue el primero en oponerse a la idea de la aviogénesis (creación original), afirmando que “todos los seres se desarrollan a partir de semillas”. Un poco más tarde Erasístrato (304 – 250 a. de C.) fundó una escuela de pensamiento que, entre otras cosas, defendía que el embrión se originaba en el huevo a través de un proceso de neoformación <sup>(16-18)</sup>.

En 1633 William Harvey, famoso por su descubrimiento de la circulación sanguínea, no se equivocaba mucho al afirmar que “omne vivum ex ovo”, el huevo es el origen de toda la vida <sup>(16-18)</sup>. Pero el mayor avance en este aspecto lo realizó en 1672 un médico danés llamado Regnier de Graaf, cuando publicó su gran trabajo sobre el aparato reproductor femenino: *De Mulierum Organism Generation Inservientibus Tractatus Novus*. En su obra, de Graaf describía la transformación del folículo en cuerpo lúteo <sup>(19)</sup>; desde entonces numerosos autores a lo largo de la historia han investigado sobre el desarrollo folicular <sup>(20-29)</sup>. Aunque fue Marcelo Malpighi el primero que usó el término “cuerpo lúteo”, pocos años después <sup>(30)</sup>.

En 1827, Carl Erns von Baer descubrió el ovocito en el interior del folículo y que existía una relación entre el ovario y la menstruación. Poco más tarde, en el Berlín de 1855, Rudolf Virchow expuso su teoría de que “omnis cellula e cellula”, todas las células se originan de una célula <sup>(16-18)</sup>.

Durante el siglo pasado también se estudió ampliamente el desarrollo folicular <sup>(20-22)</sup>; un autor que, en este aspecto, destacó en la década

de los 80 y principios de los 90 con sus múltiples aportaciones sobre el crecimiento folicular fue Gougeon<sup>(23-26)</sup>.

Pero ¿qué conocemos actualmente sobre el desarrollo folicular?. De sobra es sabido que el sexo del embrión es determinado genéticamente en el momento de la fecundación. No obstante, las primeras evidencias que se obtienen de desarrollo sexual aparecen hacia el final de la tercera semana de desarrollo embrionario en la pared del saco vitelino, cerca de la alantoides y entre las células endodérmicas de la propia pared del saco; son las células germinativas primordiales. Estas células emigran por movimientos ameboides desde el saco vitelino hacia las glándulas sexuales primitivas, siguiendo el mesenterio dorsal del intestino posterior. Alcanzan su destino hacia el final de la cuarta o el comienzo de la quinta semana; en la sexta semana ya invaden los pliegues genitales. Las células germinativas primordiales son fundamentales para el desarrollo de las gónadas debido a su función inductora sobre la formación de éstas; si no llegan a los pliegues genitales las gónadas no se desarrollan<sup>(31-34)</sup>.

Cuando las células germinativas primordiales llegan a las gónadas de un embrión genéticamente femenino se diferencian en ovogonios, los cuales sufren varias divisiones mitóticas. Hacia el final del tercer mes de desarrollo forman acúmulos rodeados por una capa de células epiteliales planas, en la porción cortical del ovario. Cada grupo de ovogonios deriva probablemente de una única célula germinativa primordial y las células epiteliales planas se originan en el epitelio superficial del ovario. La mayoría de los ovogonios se encuentran en mitosis pero algunos de ellos se han diferenciado ya en ovocitos primarios que destacan entre los ovogonios por



su mayor tamaño y porque inmediatamente después de formarse duplican su ADN y entran en la profase de la primera división meiótica <sup>(35-37)</sup>. A partir de este momento el número de ovogonios aumenta rápidamente y hacia el quinto mes de desarrollo embrionario el número total de células germinativas en el ovario es de unos 7 millones. Es entonces cuando comienza la degeneración de muchos ovogonios y ovocitos primarios hasta llegar a la atresia. En el séptimo mes de desarrollo se han atresiado la mayor parte de los ovogonios y los ovocitos primarios que sobreviven se encuentran en la primera división meiótica y rodeados individualmente por una capa de células epiteliales planas. Este conjunto, ovocito primario y células epiteliales que le rodean, constituyen el **folículo primordial**.

En el momento del nacimiento quedan entre 700.000 y 2 millones de ovocitos primarios. Los ovocitos primarios que han completado la profase de la primera división meiótica entran en periodo de dictioteno, o etapa de reposo, que se caracteriza por una disposición especial de la cromatina en forma de red de encaje <sup>(35-37)</sup>. Permanecerán así hasta llegar a la pubertad debido a una sustancia inhibidora de la maduración del ovocito que secretan las células foliculares <sup>(38)</sup>. No obstante, durante la niñez la mayor parte de los ovocitos degenera y se atresian, quedando sólo 40.000 al comienzo de la pubertad <sup>(33)</sup>.

Cuando comienza la pubertad algunos folículos primordiales comienzan a madurar en cada ciclo. En primer lugar el ovocito primario aumenta todavía más su tamaño y las células epiteliales que lo rodean, o células foliculares, pasan de su morfología plana a cúbica; además, tanto el ovocito como las células foliculares depositan, en el espacio que hay entre

ambos, un material compuesto por mucopolisacáridos que van separando al ovocito de las células epiteliales. Cuando esta transformación ha tenido lugar el folículo recibe el nombre de **folículo primario** <sup>(39, 40)</sup>. Este compuesto rico en mucopolisacáridos va incrementando poco a poco su grosor y formará la zona pelúcida. Se han descubierto microscópicas prolongaciones digitiformes de las células foliculares que, atravesando la zona pelúcida, se entrecruzan con las microvellosidades de la membrana plasmática del ovocito y que podrían tener un papel importante en el intercambio de sustancias <sup>(41)</sup>.

Pero las células foliculares no se detienen ahí, sino que comienzan a proliferar y pasan de formar un simple cinturón de células cúbicas a una gruesa capa celular, siempre envolviendo al ovocito y apoyadas sobre la zona pelúcida. La influencia de las gonadotrofinas de origen hipofisario crea espacios ocupados por líquido entre las células foliculares que van confluyendo hasta formar un único espacio, que recibe el nombre de antro folicular, y que paulatinamente va incrementando su volumen. Las células foliculares inmediatamente adyacentes al ovocito no sufren grandes cambios y constituirán el cúmulo prolífero o cumulus oophorus.

El tejido conectivo del ovario que rodea a cada folículo también sufre una transformación durante el desarrollo folicular. Se diferencian dos capas celulares: una interna o teca interna, muy vascularizada y activa desde el punto de vista hormonal, comportándose como una verdadera glándula productora de estrógeno <sup>(42)</sup>; y otra externa o teca externa, más fibrosa y que se fusiona con el estroma ovárico. Es entonces cuando el folículo ha alcanzado su madurez, pasándose a llamar **folículo terciario** o **folículo de de**

**Graaf.** Sus dimensiones de entre 6 y 12 mm lo hacen ya visible mediante la ecografía con sonda vaginal.

En cuanto el folículo ha madurado el ovocito primario, que había permanecido inactivo en el periodo de dictioteno, reanuda la primera división meiótica al final de la cual se obtienen dos células. Cada una de estas células contiene 23 cromosomas de estructura doble pero con desigual reparto en citoplasma; una de ellas recibe prácticamente todo el citoplasma y constituirá el ovocito secundario y la otra casi no recibe citoplasma y formará el primer corpúsculo polar, quedándose marginado entre la zona pelúcida y la membrana celular del ovocito secundario. Terminada la primera división meiótica, y sin que el núcleo haya vuelto al periodo de reposo, el ovocito secundario entra en la segunda división meiótica y, justo cuando se forma el huso, el ovocito es expulsado del ovario <sup>(43)</sup>. Ha tenido lugar la ovulación.

El ovocito secundario culminará la segunda división meiótica o de maduración sólo si es fecundado. Si esto no ocurre en un plazo de aproximadamente 24 a 48 horas, degenerará.

- **La espermatogénesis.**

Cuando en 1677 un tapicero de la localidad holandesa de Delft, llamado Antony van Leeuwenhoek, descubrió los espermatozoides de los mamíferos usando para ello un instrumento inventado en 1609 por Galileo Galilei, el microscopio, y una gota de semen de cordero, se pasó a especular que la fertilización era el resultado de la interacción de los espermatozoides y el folículo de de Graaf. Pocos meses después, John Hamm observaba los

primeros espermatozoides humanos en un paciente afecto de gonococia. Ya sabemos que en 1827 Carl Erns von Baer descubrió el ovocito en el interior del folículo, pero no fue hasta 1875 cuando Wilhem August Oscar Herwig, en Alemania, demostró la unión del espermatozoide y el óvulo en el erizo de mar <sup>(16-18)</sup>.

Hemos visto que la diferenciación de las células germinativas primordiales en la mujer comienza en el tercer mes del desarrollo embrionario, sin embargo, en el varón se inicia mucho más tarde, en la pubertad.

En el recién nacido pueden identificarse, en los cordones sexuales de los testículos, unas células de gran tamaño rodeadas de células de sostén, las cuales probablemente derivan del epitelio superficial de la glándula sexual, al igual que lo hacían las células foliculares, y que se convertirán en células sustentaculares o de Sertoli. Poco antes de la pubertad, los cordones sexuales se canalizan y pasan a denominarse conductillos o túbulos seminíferos, mientras que las células germinativas primordiales dan origen a los espermátogonios, los cuales se diferenciarán en espermátocitos primarios <sup>(44)</sup>. Tras duplicar su ADN estas células comienzan con la profase de su primera división meiótica de maduración, la cual dura aproximadamente 16 días, para convertirse posterior y rápidamente en espermátocitos secundarios. Los espermátocitos secundarios empiezan inmediatamente su segunda división de maduración o meiótica, que da por resultado espermátides, con 23 cromosomas cada una. Estas espermátides se transformaran en espermatozoides mediante la formación del acrosoma, la condensación del núcleo, y la formación de cuello, pieza intermedia y cola, tras haber

eliminado la mayor parte del citoplasma. Ya hace mucho tiempo que se calculó que el tiempo medio necesario para que el espermatogonio se convierta en espermatozoide maduro es de 61 días <sup>(45)</sup>.

Los espermatozoides maduros llegan a la luz de los túbulos seminíferos, desde donde son empujados hacia el epidídimo por los elementos contráctiles que existen en la pared de aquellos. Es en el epidídimo donde los espermatozoides alcanzan su movilidad completa. El transporte ulterior de los espermatozoides se produce fundamentalmente mediante la contracción de células musculares lisas dispuestas en círculos. Una serie de ondas contráctiles periódicas transportan los espermatozoides hacia los segmentos siguientes del conducto, desde donde son impulsados a chorro hacia el conducto deferente y finalmente al exterior durante la eyaculación <sup>(45)</sup>.

- **El aparato genital femenino.**

Los escritos hallados en papiros egipcios del año 2500 a. de C. parecen indicar que tenían algunos conocimientos sobre la anatomía femenina pues diferenciaban entre vagina y útero. En la antigua Grecia, Anaxágoras (500 – 428 a. de C.) intuía la existencia de glándulas sexuales pares, pues afirmaba que los niños se originaban en la glándula sexual derecha y las niñas en la glándula sexual izquierda <sup>(16-18)</sup>. Aristóteles (384 – 322 a. de C.) fue uno de los primeros en hacer referencia al papel de las gónadas en la reproducción <sup>(46)</sup>.

Ya durante la era Cristiana, Sorano de Efeso (98 – 138) fue quién realizó la primera descripción anatómica de los ovarios y el útero basándose en disecciones de cadáveres; este griego, que nació en la actual Turquía, estudió en Alejandría y realizó su práctica en Roma, fue para muchos el ginecólogo más importante de la antigüedad <sup>(46)</sup>. Galeno de Pérgamo (130 – 200), con una trayectoria geográfica idéntica a la de Sorano, se dedicó también a la enseñanza y fue autor de alrededor de 400 tratados, conservando en sus trabajos las descripciones anatómicas y de la reproducción realizadas por Aristóteles <sup>(47)</sup>.

Después de Galeno hubo que esperar más de 1.000 años para poder hablar de avances, no sólo en los conocimientos anatómicos, sino en la ciencia en general, debido al oscurantismo medieval que asoló a toda la civilización occidental. Cualquiera que se atreviera a cuestionar los tratados de Galeno podía pagarlo con su propia vida. No fue hasta mucho más tarde cuando comenzó a florecer de nuevo el estudio de la anatomía de la mano de Leonardo da Vinci (1452 – 1519), que plasmó sobre el papel con asombrosa precisión para su época la anatomía del útero y los ovarios. Comienza en esta época un interés creciente por la anatomía humana que obtiene sus mayores avances en la Universidad de Padua, gracias a las enormes contribuciones del joven Andreas Vesalio (1514 – 1564). Fue Vesalio quien descubrió que todos los tratados de Galeno se habían realizado en base a la disección de animales; en 1543, basándose en disecciones humanas, publicó su famoso libro *De Humani Corporis Fabrica*, una innovación tan impresionante para su época que, aunque por aquel entonces ya no puso en peligro su vida, si le supuso abandonar la Universidad para venir a nuestro país como médico de

la corte. Fue el primero en describir la cavidad endometrial, los folículos ováricos y probablemente el cuerpo lúteo. Su puesto en la Universidad de Padua lo ocupó su alumno Gabriele Falopio (1534 – 1562), famoso por su descripción de las trompas, a las que en su tratado *Observationes Anatomicae* llamó las “trompetas del útero”. A este lo sucedió de igual manera en el puesto Girolamo Fabrici d’Acuapendente (1533 – 1619), que con sus investigaciones sobre el órgano que contenía los huevos en las aves, al que llamó “ovario”, realizó importantes contribuciones en el campo de la embriología. Fue por esta época cuando los ovarios fueron reconocidos como estructura anatómica, aunque su función exacta se desconocía <sup>(16-18)</sup>. En 1672, de Graaf describía en su famoso tratado al ovario como el órgano productor de óvulos <sup>(19)</sup>.

En 1759 Caspar Wolff describió en su tesis doctoral los conductos mesonéfricos, de donde derivan parte de los genitales internos <sup>(48)</sup>, y en 1830 Johannes Müller, un prodigioso fisiólogo alemán, describió los conductos paramesonéfricos, de donde derivan el resto de componentes de los genitales internos <sup>(16-18)</sup>.

Etimológicamente el término genital significa “concerniente a la generación o reproducción”; el cometido fundamental de las estructuras que forman el aparato genital femenino es la reproducción. A medida que se avanza en la evolución de los seres vivos el fenómeno reproductor se hace más complejo. Fruto de esta complejidad surgen una serie de órganos cuyo fin último es atender las necesidades reproductivas de la especie, y que constituyen el aparato genital. La morfología del aparato genital femenino es variable en función de un gran número de factores de sobra conocidos: ciclo

vital, ciclo sexual, ciclo gestacional, etc. Pero básicamente podríamos decir que el aparato genital femenino está constituido por dos gónadas y una serie de conductos que la relacionan con el exterior.

La gónada o glándula genital femenina se denomina ovario y se trata de un órgano par situado en el interior de la pelvis. Actúa como “nido” o reservorio de las células germinales que, como ya hemos visto, durante el estado embrionario emigraron desde la pared del saco vitelino y que constituirán los futuros gamentos femeninos. Pero también cumple una no menos importante y necesaria función endocrina, relacionada con la maduración de las propias células germinales, mediante la producción de hormonas sexuales que ejercerán su función sobre todo el organismo, especialmente sobre los conductos genitales.

Los conductos genitales que comunican el ovario con el exterior son: el oviducto o trompa de Falopio, órgano par en forma de conducto tubular que se ensancha a modo de embudo en su porción más proximal al ovario y que desemboca en el siguiente conducto, el útero o matriz, órgano hueco impar constituido fundamentalmente por músculo y tapizado por una mucosa especial denominada endometrio; el útero se relaciona con el exterior a través de la vagina, también órgano impar y que constituye una cavidad virtual, que desemboca en la vulva u orificio externo del tracto genital femenino <sup>(49)</sup>.



- **Endocrinología de la reproducción.**

El propio Harvey, que había estudiado en la Universidad de Padua, publicó en 1651 el primer libro escrito en lengua anglosajona que versaba sobre la anatomía y fisiología de la reproducción. No obstante Harvey no tenía claro algunos de los conceptos más importantes de la reproducción, ya que, al igual que Aristóteles, mantenía la creencia de que el “huevo humano” procedía de la interacción del semen y la sangre menstrual. Curiosamente, este concepto fue corregido por un obispo danés llamado Niels Stensen tan sólo 16 años después <sup>(16-18)</sup>.

La descripción exacta del proceso de fertilización la realizó John Newport en 1853; a partir de él comenzó a cobrar importancia la investigación orientada a la fisiología y la endocrinología, también apoyada por el clásico experimento que Arnold Adolf Berthold llevó a cabo en Göttingen cinco años antes, en 1848, mediante el que consiguió que le creciese de nuevo la cresta atrofiada a gallos capones tras un trasplante de testículos; no sólo demostró que el sistema humoral intervenía en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, sino que también significó el inicio de la endocrinología experimental moderna <sup>(16-18)</sup>.

Durante el siglo pasado, a finales de los 80 y principios de los 90, destacó Hillier con sus avances en la función endocrinológica ovárica <sup>(27-29)</sup>.

El ciclo femenino, la función ovárica y, por ende, la fertilidad están regulados por la compleja interacción funcional del SNC, el hipotálamo, la hipófisis anterior, el ovario y el útero. La actividad periódica del sistema hipotálamo-hipófisis-ovario se traduce en el ciclo menstrual <sup>(49)</sup>.

La liberación de la hormona estimulante del folículo (FSH), la hormona luteinizante (LH) y la prolactina (PRL), que en el hombre es relativamente constante, se produce de forma cíclica en la mujer. Esta forma de secreción hormonal genera un ciclo de periodicidad mensual en el que básicamente se distinguen dos fases: la fase folicular y la fase lútea, separadas por el fenómeno de la ovulación. Este ciclo comienza a activarse al inicio de la pubertad; al principio sólo durante las fases del sueño y posteriormente durante las 24 horas del día. Todo comienza con la liberación pulsátil por parte del hipotálamo del decapeptido conocido como hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH).

Durante la etapa reproductiva la liberación pulsátil de GnRH se hace a un ritmo de 90 minutos en la fase folicular temprana y de 60 minutos en la fase folicular media y tardía. La frecuencia de estos pulsos disminuye en la fase lútea, al tiempo que su amplitud aumenta. Este efecto a su vez está controlado por los esteroides sexuales producidos en los ovarios, que actúan sobre el hipotálamo por medio de opiáceos endógenos y catecolaminas.

El efecto que la GnRH provoca sobre la hipófisis anterior es la producción y liberación de FSH y LH, con acciones específicas sobre el desarrollo folicular. Al final de cada ciclo se puede detectar ya una elevación de los niveles de FSH, no sólo en su forma inmunoactiva (hormona detectable inmunológicamente), sino también en su forma bioactiva; este ascenso tiene como objetivo estimular el desarrollo folicular <sup>(50)</sup>, de tal manera que bajo el control de la FSH hipofisaria al final de cada fase luteínica, en los días 1º a 4º del nuevo ciclo, se reclutan varios folículos primordiales que experimentarán un desarrollo posterior desde folículo

primario a secundario y luego terciario. En el momento de la elevación de la FSH el folículo tiene un diámetro de alrededor de 5 mm.

También existen una serie de reguladores intraováricos que son las hormonas peptídicas, los factores de crecimiento (insuline-like growth factor-1) e inhibidores (inhibina, OMI), los activadores del plasminógeno y los eicosanoides que se secretan gracias a una acción dosis-dependiente de esta FSH secretada al comienzo de la primera fase del ciclo <sup>(51-55)</sup>. La compleja interacción de estos mediadores, sin embargo, sólo ha sido aclarada experimentalmente en parte. En esta fase sólo existen receptores para la FSH en la capa granulosa de los folículos, no existiendo todavía receptores para la LH <sup>(56, 57)</sup>. El número de receptores de FSH de los folículos en crecimiento es importante para la selección del folículo dominante. También lo es la acción de otros factores intraováricos, como los factores de crecimiento, las concentraciones locales de estrógenos, andrógenos y progesterona. Sólo el folículo dominante es seleccionado para la ovulación y el resto de los folículos se atresian. La selección del folículo dominante se alcanza en los días 5° a 7° de un ciclo ovulatorio normal, en este momento el folículo destinado a la ovulación mide ya 10 mm.

La FSH incrementa la producción de estrógenos mediante la activación de la aromatasa en las células de la granulosa, las cuales sintetizan estradiol a partir de la testosterona y estrona a partir de la androstendiona. Parece ser que el estradiol a su vez induce la síntesis de sus propios receptores en las células de la granulosa y estimula la actividad mitótica del epitelio de la granulosa, pero los conocimientos que apoyan este efecto local de los estrógenos proceden de estudios llevados a cabo en modelos animales,

fundamentalmente ratas <sup>(58-60)</sup>, mientras que esto no ocurre así en primates <sup>(61, 62)</sup>, ni en mujeres con déficit enzimático congénito tipo 17- $\alpha$ -hidroxilasa ó 17-20-desmolasa <sup>(63-65)</sup>. Por tanto, parece ser que es la FSH la que induce un rápido crecimiento folicular gracias a la proliferación y diferenciación funcional de la capa granulosa, tal y como lo demuestran estudios in vitro de células de la granulosa humana en medios de cultivo; tanto el crecimiento como la maduración folicular son dosis-dependiente de FSH <sup>(66)</sup>.

Existe una producción aumentada de estradiol que se mantiene en el folículo dominante incluso cuando descienden los niveles de FSH. El efecto sinérgico del estradiol y la FSH induce la síntesis de LH y receptores de PRL en las células de la granulosa. El número de receptores de PRL desciende de nuevo durante el desarrollo hasta folículo terciario, mientras que la densidad de receptores de LH aumenta de forma continua. La ulterior activación de las enzimas para la síntesis de andrógenos en las células de la teca depende de la LH. Los C-19 esteroides se difunden a las células de la granulosa, donde son aromatizados a estradiol. Los niveles crecientes de estrógenos a través del torrente sanguíneo alcanzan sus órganos diana específicos. Sólo el folículo dominante sigue creciendo a pesar del descenso de los niveles de FSH, mientras que los otros folículos de la cohorte se atresian.

El folículo terciario dominante es el responsable de casi toda la producción de estradiol en la fase folicular tardía (días 12° a 14° del ciclo). Regula la secreción pulsátil de LH a través de los mecanismos de retroalimentación hipotálamo-hipofisaria e inicia las etapas finales de maduración y ovulación. La LH induce un aumento de la actividad adenil-

ciclasa, lo que conduce a un incremento de AMPc para la continuación de la división mitótica del ovocito y a un incremento de progesterona y prostaglandinas, así como a la activación de enzimas proteolíticas, colagenasas e hidrolasas que permiten la expulsión del ovocito. Así mismo, la LH controla la transformación y el desarrollo del folículo como glándula endocrina de gran actividad: el cuerpo lúteo. La biosíntesis de estradiol y progesterona depende de la concentración de LH. Como la inducción de los receptores de LH depende de la FSH, sólo se dispondrá de suficientes receptores de LH si se han producido suficientes FSH y estrógenos en la fase folicular precedente.

Otro factor crucial en la biosíntesis de hormonas durante la fase luteínica es la disponibilidad de colesterol como precursor. La vascularización que se desarrolla permite una captación suficiente de colesterol LDL de la sangre por las células de la granulosa que, como todas las células productoras de hormonas esteroideas, están bien provistas de receptores de LDL específicos, así como de los sistemas enzimáticos necesarios para la biosíntesis de esteroides.

La progesterona induce la transformación del endometrio proliferativo en endometrio secretor, y lo prepara para la implantación del blastocisto. Si no ocurre la fecundación, el cuerpo lúteo se reduce en dos semanas, los niveles plasmáticos de estrógenos y progesterona disminuyen y el cuerpo lúteo sufre una organización del tejido conjuntivo hacia cuerpo albicans.

La estimulación por la LH hipofisaria es necesaria para el desarrollo y mantenimiento de la función del cuerpo lúteo. En una gestación

normal la gonadotropina coriónica humana (hCG), que se origina en el trofoblasto, estimula la función luteínica y convierte el cuerpo lúteo del ciclo menstrual en un cuerpo lúteo de la gestación, permitiendo de este modo una producción de progesterona cada vez mayor, necesaria para el desarrollo y la función deciduales. En ausencia de esta señal embrionaria, el nuevo cuerpo lúteo se atrofia y deja de producir progesterona.

Por último, conozcamos un poco más las principales hormonas implicadas en el ciclo femenino <sup>(67-69)</sup>:

- **GnRH:** se trata de un decapeptido, sintetizado en el hipotálamo en una región que se extiende desde el área preóptica, a través de la supraquiasmática, hasta la eminencia media y el núcleo arcuado, aunque también se encuentra en otros núcleos encefálicos extrahipotalámicos. Su secreción pulsátil está influenciada por el sistema  $\alpha$ -adrenérgico que la estimula y por el sistema opioide que la inhibe.
- **FSH:** pertenece al grupo de las hormonas glucoprotéicas. Consta de dos subunidades: la subunidad alfa es idéntica en todo el grupo y contiene 89 aminoácidos, mientras que la subunidad beta varía y contiene la actividad biológica específica con 115 aminoácidos. Contiene un 15% de hidratos de carbono y un 5% de ácido siálico. Su PM es de 32.000 dalton y existen un total de 9 isohormonas. Es sintetizada por las células cromófilas basófilas (PAS +) de la hipófisis anterior, concretamente por las células delta, con un diámetro granular de 200 nm.

- **LH:** posee las mismas características que la FSH con la salvedad de que contiene un 18% de hidratos de carbono y un 1% de ácido siálico, su PM es de 30.000 dalton y existen 7 isohormonas. Algunos autores la denominan hormona estimulante de las células intersticiales (ICSH).
- **PRL:** pertenece al grupo de las proteohormonas. La componen 198 aminoácidos y 3 puentes disulfuro. Su PM es de 22.500 dalton y existen 3 isohormonas. Es sintetizada por las células cromófilas acidófilas (PAS -) de la hipófisis anterior, conocidas como células épsilon, de aproximadamente 600 nm de tamaño granular.

### **3. ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA MEDICINA DE LA REPRODUCCIÓN.**

La Medicina de la Reproducción se ocupa de la fertilidad y la esterilidad humanas.

Desde la antigüedad al hombre siempre la ha fascinado el milagro del desarrollo de la vida. La dificultad o imposibilidad de obtener descendencia ha sido muy a menudo atribuida a castigo o deseo divino, sin embargo, ya desde el siglo XIX numerosos científicos se han preocupado por investigar no sólo las posibles causas de la esterilidad, sino también por aportar las soluciones necesarias para vencer esas causas y conseguir que una pareja pueda obtener su descendencia deseada. Una de las aportaciones más importantes la realizó Schenk, en 1878, en la Universidad de Viena consiguiendo la fertilización in vitro de un ovocito de conejo y cobayo <sup>(70)</sup>.

Ya en el siglo XX, concretamente en 1909, Hard consiguió el primer embarazo humano con semen de donante <sup>(71)</sup>. En 1940 Fevold publica su trabajo sobre la regulación gonadotrófica del desarrollo folicular <sup>(72)</sup> y un año más tarde, Greep y sus colaboradores publican los efectos conseguidos con FSH y LH, obtenidas de la hipófisis de ovejas y terneras y administradas a ratas hipofisectomizadas <sup>(73)</sup>; con estos experimentos consiguen demostrar que estas dos hormonas son necesarias para el desarrollo folicular, la regulación del ciclo y la producción de estrógenos. En base a estos hallazgos, en 1959 Falck esgrime la teoría de que cada gonadotrofina proviene de un tipo de célula distinto y, experimentando con ovarios de ratas, establece que la LH estimula la producción de andrógenos en la teca, los cuales son



aromatizados a estrógenos en la granulosa bajo el influjo de la FSH; este ambiente estrogénico sería fundamental para la proliferación de la granulosa y el desarrollo del folículo y el ovocito <sup>(74)</sup>. Un año más tarde Jensen y Jacobson identificaron el receptor estrogénico <sup>(75)</sup>.

A partir de aquí fueron numerosas las aportaciones de distintos científicos en el campo de la terapéutica en la esterilidad. Un descubrimiento importante fue el clomifeno, derivado estructuralmente del trifenil-etileno; es considerado uno de los primeros moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM), y se emplea desde entonces para inducir la ovulación en forma de citrato de clomifeno (CC), por sus efectos antiestrogénicos hipotálamo-hipofisarios que producen un incremento en la liberación de gonadotropinas en la fase folicular del ciclo <sup>(76)</sup>, e incluso ante la presencia de embarazo, como ha sido publicado hace poco <sup>(77)</sup>. En 1967 Cox propone por primera vez el uso de hormonas gonadotrópicas en forma de gonadotropina humana menopáusica (hMG), asociándola al CC <sup>(78)</sup>. Pero la mayoría de las investigaciones se desarrollaron fundamentalmente en el terreno de las gonadotropinas sobretudo a la búsqueda de la dosis y relación FSH/LH óptimas que se deberían utilizar. Curiosamente, en 1978, el mismo año en que Steptoe y Edwards publican, en la revista Lancet, el nacimiento de Louise Brown (el primero de un embrión humano tras FIV), otro Brown, esta vez el Dr. J.B. Brown expone su teoría del “umbral”, según la cual el ovario necesita unos requerimientos mínimos de FSH para comenzar el desarrollo folicular, y por debajo de los cuales este desarrollo no se produce <sup>(79)</sup>. En 1984, basándose en esta teoría del “umbral”, Seibel y su equipo deciden buscar una normalización de los niveles de FSH durante la fase

folicular en mujeres portadoras de micropoliquistosis ovárica, encontrando un protocolo con una tasa muy baja de hiperestimulaciones ováricas y embarazos múltiples; este protocolo consistía en la administración crónica de FSH a baja dosis comenzando con 40 UI por día y sin administrar hCG<sup>(80)</sup>; posteriormente, tanto Polson y sus colaboradores como Shoham y su equipo, demostraron que la utilización de protocolos de administración de gonadotropinas a baja dosis permite encontrar la dosis umbral de FSH con la que obtener el desarrollo de un único folículo dominante<sup>(81, 82)</sup>, es así como surge el concepto de pauta lenta a baja dosis en la estimulación ovárica.

Durante ese mismo año, Kerin y sus colaboradores publican en la prestigiosa revista *Lancet* una nueva técnica de lavado y selección de espermatozoides en varones con semen de baja calidad para mejorar la tasa de embarazos en la inseminación intrauterina (IIU)<sup>(83)</sup>. Dos años más tarde, en 1986, Kruger y su equipo establecen los primeros criterios morfológicos que debe reunir el espermatozoide para ser considerado normal<sup>(84)</sup>.

Otro avance fundamental para la utilización de las gonadotropinas como terapéutica contra la esterilidad se produjo en 1989, con el descubrimiento del papel paracrino y autocrino positivo que el estradiol ejerce sobre las células de la granulosa, de tal manera que la monitorización de los niveles de estradiol plasmático se convirtió en un elemento básico en muchos programas de inducción de la ovulación (IO), e incluso en programas de fecundación in vitro (FIV)<sup>(85)</sup>.

Hasta no hace mucho tiempo sólo podíamos obtener estas hormonas gonadotróficas mediante la destilación de orina de mujeres postmenopáusicas (hMG) que contiene en proporciones similares FSH y LH.

Ultimamente se había conseguido perfeccionar tanto esta destilación que se han obtenido preparados de FSH con tan sólo un 1% de LH, pasándose a denominar FSH ultrapurificada (FSHhp). Desde principios de los 90 contamos en nuestro arsenal terapéutico con FSH recombinante (FSHr) gracias a las técnicas de ingeniería genética, es decir, tenemos la posibilidad de emplear una hormona en su estado más puro; en teoría esto implica la posibilidad de disminuir los efectos colaterales, una mayor disponibilidad y homogeneidad en cada lote y una bioactividad altamente específica y, gracias a su forma de administración vía subcutánea, nos permite la posibilidad de la autoadministración por parte de la paciente <sup>(86)</sup>.

#### **4. MARCO TEÓRICO ACTUAL DE LA MEDICINA DE LA REPRODUCCIÓN.**

Podríamos pensar que la solución a los problemas de esterilidad, que afectan a tantas parejas en edad reproductiva, está a punto de llegar, pues ya hemos visto que la ciencia y la industria farmacéutica han contribuido con sus avances a un desarrollo espectacular de las técnicas encaminadas a la obtención de un embarazo, optimizando los resultados hasta límites cercanos a la propia naturaleza. Sin embargo, los conocimientos actuales sobre los factores implicados en la consecución del embarazo humano, si bien son cada vez más amplios, todavía no son completos, y además, no disponemos de la tecnología necesaria para averiguar la etiología de la esterilidad en todas las parejas, ni para garantizar el éxito absoluto a la hora de aplicar los tratamientos que están a nuestro alcance en la actualidad.

Actualmente los mayores avances en el campo de la Medicina de la Reproducción se han producido fundamentalmente con la introducción de la FIV y otras técnicas de reproducción asistida (TRA), es decir, todas aquellas técnicas que implican la extracción directa de los ovocitos del ovario y su manipulación <sup>(87)</sup>. Estas técnicas no sólo han aumentado la efectividad terapéutica y han ampliado las indicaciones de tratamiento en situaciones complejas, sino que también han abierto la posibilidad de estudiar los procesos básicos de la reproducción <sup>(30)</sup>. No obstante, la utilización conjunta de la IO y la IIU (IO/IIU) sigue siendo una importante arma terapéutica al alcance de la mayoría de las parejas y de los ginecólogos para luchar contra los problemas de esterilidad, con una buena relación

coste-efectividad frente a FIV <sup>(88, 89)</sup>. De hecho, son dos de las técnicas más comúnmente utilizadas para resolver los problemas de esterilidad <sup>(90)</sup>. Además, un reciente estudio apunta que el uso conjunto de la IIU y la transferencia embrionaria mejora las tasas de embarazo <sup>(91)</sup>.

Mediante la IIU seleccionamos espermatozoides con buena motilidad y suspendidos en un medio de cultivo los introducimos en la cavidad uterina a través del cérvix <sup>(92-94)</sup>. La IO, consiste en estimular los ovarios exógenamente para desarrollar uno o varios folículos dominantes. Estas dos técnicas pueden ser usadas de forma independiente o en combinación para conseguir un mayor éxito reproductivo <sup>(95)</sup>. Están indicadas en la mayoría de los casos de esterilidad, pero fundamentalmente cuando existe un factor masculino y, ante todo, en aquellos casos en los que no se ha documentado un factor tubárico importante.

CC, hMG , FSHhp y FSHr son los principales fármacos utilizados en ciclos de IO con o sin IIU coadyuvante <sup>(96)</sup>. Parece ser que las tasas de embarazo se incrementan cuando se utilizan fundamentalmente las gonadotropinas <sup>(97, 98)</sup>. No obstante, el CC es un agente usado muy comúnmente como terapia de inicio debido a su bajo coste, fácil administración y escasos efectos adversos, por lo que para algunos autores supone una alternativa útil para muchas pacientes <sup>(99)</sup>. Además, en la actualidad está en revisión no sólo el papel de los estrógenos en el desarrollo folicular humano, que parece ser escaso o incluso nulo, sino también la regulación gonadotrófica por parte de la FSH y LH y su papel en el crecimiento y diferenciación de las células foliculares <sup>(75)</sup>. Incluso existen recientes estudios realizados en ciclos de FIV en los que se obtiene una tasa

de embarazo más alta utilizando la “vieja” hMG frente a las “modernas” FSHhp y FSHr <sup>(100)</sup>.

Otro hecho a tener en cuenta es que los avances técnicos y farmacológicos han derivado en un incremento de la yatrogenicidad. Aunque muchos de ellos pretenden todo lo contrario, son tan novedosos que a la vez existe poca experiencia en cuanto al tiempo de aplicación clínica se refiere. Sin ir más lejos, el primer caso que relacionaba una temible enfermedad, como es el cáncer, con el uso de tratamiento para la IO, concretamente CC y hMG, fue publicado en 1982 en el *British Journal of Obstetric and Gynaecology* <sup>(101)</sup>. Diez años más tarde un meta-análisis de 12 estudios estadounidenses tipo caso-control llevado a cabo por The Collaborative Ovarian Cancer Group ponía de manifiesto el incremento del riesgo de padecer un carcinoma epitelial de ovario en las mujeres sometidas a tratamientos inductores de la ovulación <sup>(102)</sup>, si bien posteriores estudios no han confirmado esta hipótesis <sup>(103-106)</sup>. No obstante los efectos secundarios a corto plazo, aunque no tan temibles como el cáncer, son un escollo importante a la hora de garantizar la seguridad absoluta de los tratamientos que se aplican a las parejas estériles. Estos efectos secundarios son el Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO) y la gestación múltiple <sup>(107, 108)</sup>. Desde el inicio de los tratamientos inductores de la ovulación asociados a las técnicas de reproducción asistida la frecuencia de embarazos múltiples ha aumentado significativamente, con el consiguiente incremento de las complicaciones materno-fetales que se derivan.

Por último, el espectacular desarrollo científico y tecnológico ha introducido en la práctica médica nuevas situaciones éticas y legales que en

muchas ocasiones dificultan, o al menos cuestionan, nuevos avances en la investigación de la Medicina de la Reproducción.

Así las cosas, nos encontramos que en la actualidad disponemos de una serie de procedimientos encaminados a la obtención de un embarazo (IO, IIU, IO/IIU, FIV y otras TRA), que ninguno de ellos descarta claramente la utilización de los otros, que uno de estos procedimientos y quizás el más básico, la IO, se apoya en una considerable variedad de productos farmacológicos (CC, hMG, FSHhp, FSHr), pero que no hay evidencia suficiente que haga pensar que ninguno de los productos es mejor que los otros a la hora de conseguir un embarazo, y más aún si hablamos de embarazo a término, que en definitiva es el objetivo fundamental de la pareja que acude a nuestra consulta.

## **II. JUSTIFICACIÓN**



En la actualidad es muy necesario llevar a cabo un estudio como la presente tesis por varias razones:

Primero, la IIU no sólo supone una alternativa válida en el tratamiento de la esterilidad, sino que en muchos casos es la primera elección terapéutica; además, algunas investigaciones demuestran que puede ser considerada mas efectiva y menos costosa desde el punto de vista económico que la FIV <sup>(88, 89, 109)</sup>. Por este motivo es totalmente necesario, a pesar de la aparición de la FIV y de las nuevas TRA, continuar investigando en este campo para alcanzar unos resultados lo más óptimos posible.

Segundo, no solamente no existe evidencia científica determinante respecto a cual es el fármaco que mejores resultados ofrece en la IO, sino que también estudios recientes parecen contradecir hallazgos previos, por lo que se vienen utilizando tanto CC como hMG o FSH. Es más, esta ausencia de evidencia ocurre no sólo en las tasas de embarazo, sino también en la proporción de efectos secundarios <sup>(100)</sup>.

Tercero, los avances en la exploración ecográfica ginecológica con la aparición de la sonda vaginal, nos pueden permitir un control del desarrollo folicular, obviando los niveles de estradiol, con resultados muy similares. Por tanto, la ecografía con sonda vaginal, menos agresiva e invasiva que la frecuente extracción de sangre periférica, puede consolidarse como la mejor herramienta para el control del desarrollo folicular en ciclos de IO, sobretodo si tenemos en cuenta que actualmente existen dudas sobre el papel que los estrógenos juegan en el desarrollo folicular humano <sup>(75)</sup>.

Cuarto, la necesidad de establecer probabilidades de éxito en los programas de IIU se ha convertido en una de las principales preocupaciones de las parejas que consultan por problemas de esterilidad. Es obvio que la lista de factores implicados en la creación de una nueva vida no sólo es enormemente amplia, sino que además podemos afirmar que nuestro conocimiento actual sobre ellos, aunque amplio, es incompleto. Parece claro que identificar los factores determinantes del probable éxito o fracaso de un programa de IIU en una pareja determinada, no sólo nos permite ofrecer una respuesta a la pareja, sino también optimizar los resultados del programa.

Con estas premisas entendemos que es una prioridad identificar cuál es el fármaco más efectivo en un programa de IO/IIU, si es que lo hay, de entre todos los que disponemos, ya que si no hubiese diferencias en la probabilidad de conseguir embarazo, ni en los efectos secundarios, deberíamos utilizar aquel que fuera más económico.

Por otro lado, identificar los factores predictores de éxito en el programa, tanto los inherentes a la propia mujer como los derivados de la aplicación de programa (incluida la IO), permitiría establecer las probabilidades de conseguir un embarazo en cada caso determinado, así como aplicar el programa de IIU lo más adecuadamente posible.

### **III. OBJETIVO**

Valorar la influencia de las siguientes variables a la hora de conseguir **embarazo y embarazo a término**, así como su relación con el **número de embriones y recién nacidos**, en un programa de IIU:

- Edad de la mujer.
- Edad de la menarquia.
- Tipo menstrual.
- Tipo de esterilidad.
- Años de evolución de la esterilidad.
- Factor causante de la esterilidad.
- Número de ciclos de IIU.
- Utilización de tratamientos para la IO.
- Tipo de inseminación.
- Número total de folículos.
- Número de folículos  $\geq 18$  mm.
- Número de folículos  $< 18$  mm.
- Ovario en el que se produce la ovulación.
- Espesor endometrial.
- Dosis de hCG utilizada para desencadenar la ovulación.
- Apoyo en fase lútea.

Utilizaremos para ello un **modelo de regresión logística** que nos permita seleccionar aquellas variables que puedan ser utilizadas como predictoras.

## **IV. MATERIAL Y MÉTODOS**

## 1. DISEÑO.

Se llevó a cabo un estudio clínico cuasi-experimental <sup>(110)</sup>.

## 2. SUJETOS.

En el presente estudio se han incluido todas las mujeres sometidas a ciclos de IIU durante un periodo de 24 meses, entre enero de 1997 y diciembre de 1999, en la Clínica GINEFIV de Madrid. La población de estudio la componen 232 mujeres que consultaron por esterilidad o infertilidad.

Todas las mujeres eran identificadas con un número y se les realizaba una historia clínica donde se recogían los siguientes datos:

- Tipo de esterilidad por la que consultaban.
- Años de evolución de la esterilidad.
- Edad.
- Edad de la menarquia.
- Tipo menstrual.
- Antecedentes personales, tanto médicos como quirúrgicos, haciendo especial hincapié en los antecedentes obstétrico-ginecológicos.

Para clasificar etiológicamente la esterilidad, a cada mujer se le practicó una serie de estudios diagnósticos que consistían en:

- Hemograma completo.
- Bioquímica completa.
- Serología que incluía marcadores para VHC, VHB y VIH.
- Niveles en sangre periférica de PRL basal y 15 minutos previos.
- Niveles en sangre periférica de TSH y T<sub>4</sub>.
- Niveles en sangre periférica de FSH, LH y estradiol durante los primeros días del ciclo (días 3° - 5°).
- Niveles en sangre periférica de progesterona en la mitad de la segunda fase del ciclo (días 22° - 25°).
- Ecografía, realizada con un equipo Aloka 1700 con sonda transvaginal de 5 MHz, en el momento de la primera consulta.
- Test postcoital.
- Histerosalpingografía.

En el caso del varón, tanto en la pareja como en el donante, los estudios diagnósticos consistían en:

- Hemograma completo.
- Bioquímica completa.
- Serología, que incluía marcadores para VHC, VHB y VIH.
- Seminograma.

En los casos en los que tras la realización del estudio básico no se llegó a ningún diagnóstico, se realizaron otras pruebas complementarias tales como laparoscopia y/o histeroscopia; cuando se encontraron alteraciones en

las concentraciones en sangre periférica de alguna de las hormonas, se completó el estudio hormonal indicado en cada caso.

En la valoración de las pruebas en sangre periférica se utilizaron los valores de referencia del laboratorio.

La ecografía diagnóstica de la primera visita pretendía determinar la existencia o no de útero, su posición y dimensiones en los tres planos del espacio, y la presencia o no de patología uterina, tanto en cavidad (pólipos, miomas) como en miometrio (miomas). Igualmente se pretendía objetivar la existencia, dimensiones y patología (ovarios multifoliculares, formaciones funcionales, quistes ováricos, etc.) de ambos ovarios.

Para la clasificación del semen se utilizaron los valores de normalidad según la OMS:

- Volumen del eyaculado mayor o igual a 2 ml.
- pH seminal comprendido entre 7,2 y 8,0.
- Concentración de espermatozoides mayor o igual a 20 millones por ml.
- 75% o más de formas vivas.
- 50% o más de formas móviles tipo a (+++) y tipo b (++) o al menos 25% o más de formas móviles tipo a (+++).
- Número de espermatozoides móviles totales mayor o igual a 40 millones.
- 30% o más de formas normales.
- Menos de 1 millón de leucocitos por ml.



- Menos del 20% de formas con partículas (anticuerpos) adherentes.

Los criterios diagnósticos utilizados para clasificar la muestra de semen fueron los siguientes:

- HIOSPERMIA: menos de 2 ml de volumen total de eyaculado.
- AZOOSPERMIA: ausencia de espermatozoides en el eyaculado.
- OLIGOZOOSPERMIA: menos de 20 millones de espermatozoides por ml.
- ASTENOZOOSPERMIA: menos del 50% de formas a y b (+++ ó ++) ó menos del 25% de formas a (+++).
- TERATOZOOSPERMIA: menos del 30% de formas normales.
- CRIPTOZOOSPERMIA: ausencia de espermatozoides en el eyaculado, pero que aparecen después de una centrifugación.

### 3. INTERVENCIONES.

A las 232 mujeres se les practicó a un total de 923 ciclos de IIU. Los ciclos se llevaron a cabo como se describe a continuación.

#### 3.1. Desarrollo folicular.

Los protocolos utilizados para el desarrollo folicular, y su control, fueron los siguientes:

- **Ciclos no inducidos.** Se realizó control ecográfico transvaginal desde el 8º día del ciclo natural, y a partir de ese momento con una periodicidad de dos días, hasta obtener al menos un folículo de 16 mm de diámetro medio.
- **Ciclos inducidos con CC.** En el primer ciclo se administraban 50 mg vía oral durante cinco días, entre los días 3º y 7º del ciclo. Se realizaba un control con ecografía transvaginal el 8º día del ciclo, y a partir de ahí cada dos días, hasta alcanzar al menos un folículo de 16 mm. Si la respuesta al tratamiento era deficiente, en los siguientes ciclos se administraban 100 mg.
- **Ciclos inducidos con hMG.** Se comenzó con la administración diaria, a partir del 3º día del ciclo, de un inyectable (FSH 75 UI + LH 75 UI) vía intramuscular. Se practicaba ecografía con sonda transvaginal el 8º día del ciclo. Si existían de uno a cuatro folículos menores o iguales a 10 mm se continuaba con la misma pauta dos días más; por el contrario, si existían uno o

más folículos mayores de 13 mm se reducía la dosis a la mitad durante el 8° y 9° días del ciclo. Si no se observaba ningún tipo de desarrollo folicular se doblaba la dosis durante el 8° y 9° días; en cualquier caso, se realizaba nuevo control ecográfico el 10° día del ciclo y así sucesivamente hasta obtener entre uno y cuatro folículos menores o iguales a 10 mm, momento en el cual se procedía a continuar con la misma dosis y controles ecográficos periódicos, cada dos días, hasta obtener al menos un folículo de 16 mm.

- **Ciclos inducidos con FSH.** Se administraban, vía subcutánea, 75 UI de urofolitropina de alta pureza desde el 3° día del ciclo al 7°, ambos incluidos (cinco días). Se practicaba ecografía con sonda transvaginal el día 8° del ciclo y, a partir de ahí, se procedía de igual forma que en los ciclos inducidos con hMG.

El seguimiento ecográfico de todos los ciclos se llevó a cabo con un equipo de iguales características al utilizado en el protocolo de diagnóstico.

### **3.2. Ovulación.**

La ruptura folicular se desencadenó con hCG, administrada vía intramuscular, cuando existía al menos un folículo de diámetro medio superior o igual a 16 mm. Las dosis administradas oscilaron entre 5.000 UI y 20.000 UI.

### 3.3. Preparación de la muestra de semen.

El semen destinado a inseminación artificial conyugal (IAC) fue obtenido por masturbación, con una abstinencia previa de 5 días y recogido en un recipiente estéril para su procesamiento en un plazo máximo de 20 minutos tras su recogida.

Las muestras de semen, debidamente identificadas con los datos de la pareja así como con la hora de la recogida, eran colocadas sobre una placa calefactora a 37° C y se esperaba un tiempo comprendido entre 15 y 30 minutos para obtener la licuefacción completa, moviendo la muestra con una periodicidad de 5 minutos. Para poder comenzar su preparación la muestra seminal debía estar completamente licuada; cuando esto no sucedía después de haber esperado 30 minutos en la placa calefactora a 37° C, se pasaba varias veces por una aguja de 21 G hasta conseguir la completa licuefacción.

Una vez licuado el semen, se procedía a colocar 0,01 ml en un portaobjetos para el estudio del aspecto de la muestra en el microscopio de fase, y así establecer un diagnóstico siguiendo los criterios de la OMS.

A continuación se procedía a realizar los gradientes de centrifugación, que se almacenaban refrigerados, separándose alícuotas de 10 ml para mantenerlas a temperatura ambiente antes de utilizarlos. Los gradientes utilizados estaban compuestos por las siguientes concentraciones:

- **Gradiente del 90%:** 50 ml de PureSperm + 5,6 ml HAM (HSA + Atb).
- **Gradiente del 45%:** 18,3 ml de Psp HAM del 90% + 18,3 ml de HAM (HSA + Atb)

Utilizando siempre pipetas estériles, se añadía en cada tubo 0,5 ml del gradiente de 90% y sobre éste, lentamente dejándolo escurrir por la pared del tubo, se añadían otros 0,5 ml del gradiente de 45%; por último se colocaban 1 – 2 ml de la muestra de semen sobre la superficie del último gradiente. Posteriormente se procedía a su centrifugación a 1.000 revoluciones por minuto, durante 15 minutos, en una centrífuga Kubota 2100. Finalizada la centrifugación se retiraban 0,2 ml del pellet del fondo de la pipeta y se resuspendían, en otro tubo, con 0,8 ml de medio de lavado. De éste último tubo se retiraban 0,01ml para colocarlos en una cámara de Makler y realizar el contaje, de tal forma que se obtenía la concentración de espermatozoides por ml.

Mientras tanto, el resto de la muestra depositada en el tubo era centrifugada a 2.500 revoluciones por minuto durante 5 minutos. Posteriormente se procedía a retirar el sobrenadante y al pellet se le añadía medio de inseminación IVF, hasta completar 0,25 ml. Hasta el momento de realizar la inseminación se conservaba a 37° C + 5% CO<sub>2</sub>. La jeringa utilizada para la inseminación se cargaba con 0,1 ml de aire ambiente y a continuación los 0,25 ml de muestra.

Las muestras destinadas a inseminación artificial de donante (IAD) eran entregadas por el propio donante, de forma anónima, si bien cada muestra era identificada con un número. Dichas muestras se conservan en un contenedor de N<sub>2</sub> líquido con un crioprotector. Para la preparación del semen de donante se procedía a sacar las muestras de la bombona de N<sub>2</sub> líquido con guantes protectores. Con unas pinzas se quitaban los algodones de cada dosis y se colocaban cada una en un tubo debidamente identificado; posteriormente

se introducían en un baño a 37° C durante 10 minutos para su descongelación. Para evitar que quedasen zonas más viscosas debido al crioprotector se homogeneizaba cada dosis con una pipeta de Pasteur. Una vez conseguida la perfecta homogenización se observaban al microscopio colocando 0,1 ml sobre un portaobjetos para realizar el recuento espermático, mientras se procedía a realizar dos lavados del semen, exactamente igual que con la muestra destinada a IAC.

### **3.4. Inseminación.**

La IIU se llevó a cabo 36 horas después de la administración de hCG, usando un catéter intrauterino flexible Gynetics®, previa limpieza del moco periorificial con una gasa estéril. En caso de dificultad a la hora de introducir el catéter por el canal cervical, se utilizaba una guía rígida y unas pinzas de Pozzi para traccionar del cérvix. El catéter se introducía en la cavidad uterina, a través del orificio cervical externo, y el semen era depositado lentamente en su interior. Posteriormente se mantenía a la mujer en posición de decúbito supino durante al menos 10 minutos <sup>(111)</sup>.

### **3.5. Apoyo en fase lútea.**

El apoyo en fase lútea se realizó de cuatro formas distintas: no se utilizó ningún aporte exógeno, con progesterona natural micronizada, con hCG o con dihidrogesterona.

### **3.6. Diagnóstico de embarazo.**

Para comprobar la existencia de embarazo, si no acontecía la descamación endometrial 15 días después de la inseminación, se practicó una determinación de la subunidad  $\beta$ -hCG en sangre periférica. Si el resultado era positivo se realizaba una comprobación ecográfica, con sonda transvaginal, para confirmar el diagnóstico y analizar las características de la gestación.

## 4. VARIABLES.

### 4.1. Variables Predictoras.

#### A) Intrínsecas a la mujer:

- **Edad.** Se tuvo en cuenta la edad de la mujer, expresada en años cumplidos, en la primera consulta así como al comienzo de cada ciclo de tratamiento.
- **Edad de la menarquía.** Expresada en años cumplidos.
- **Tipo menstrual.** Por un lado se consideró la duración del sangrado menstrual en días completos y por otro lado el intervalo entre menstruaciones, expresado también en días completos.

#### B) Relacionadas con la fecundidad:

- **Tipo de esterilidad.** Se establecieron tres categorías de acuerdo con los siguientes criterios:
  - *Esterilidad primaria:* ningún antecedente de embarazo después de al menos un año de coitos sin protección anticonceptiva.
  - *Esterilidad secundaria:* ningún embarazo después de al menos un año de coitos sin protección anticonceptiva, pero con antecedentes de al menos un recién nacido vivo.
  - *Infertilidad:* ningún embarazo después de al menos un año de coitos sin protección anticonceptiva, pero con antecedentes de uno o más abortos, espontáneos o no.



- **Años de evolución de la esterilidad.** Expresada en años completos cumplidos sin obtener embarazo, manteniendo coitos sin protección anticonceptiva de forma regular.
  
- **Tipo de factor.** Una vez completado el estudio diagnóstico en ambos miembros de la pareja, y según el trastorno diagnosticado, se clasificó la etiología de la esterilidad del siguiente modo:
  - *Factor masculino:* cuando sólo se detectaron alteraciones en el varón o cuando la mujer no tenía pareja y, estando todas sus pruebas dentro de los parámetros normales, solicitaba IAD.
  
  - *Factor femenino:* cuando sólo existían alteraciones en la mujer. Las alteraciones en la mujer se clasificaron a su vez como: factor cervical, factor uterino, factor tubárico (una sola trompa permeable), factor ovárico y factor hipofisario. Cuando existían dos o más alteraciones en la misma mujer se definió como factor múltiple.
  
  - *Factor mixto:* si existían alteraciones en ambos miembros de la pareja.
  
  - *Esterilidad idiopática:* cuando después de aplicar toda la batería de pruebas diagnósticas enumeradas en el apartado sujetos, no se encontró alteración alguna en ninguno de los miembros de la pareja.

**C) Relacionadas con la intervención terapéutica:**

- **Número de ciclos de IIU.** Cada ciclo era numerado consecutivamente hasta que la mujer abandonaba el programa o se conseguía embarazo; si la misma mujer se sometía de nuevo a la IIU se comenzaba la numeración de los ciclos de nuevo, hasta que se conseguía otro embarazo o la mujer abandonaba el tratamiento, y así sucesivamente.
- **Tipo de IO.** De acuerdo con el protocolo de tratamiento aplicado en cada ciclo, se establecieron cuatro categorías dentro de esta variable:
  - *No inducción.*
  - Inducción con *CC*.
  - Inducción con *hMG*.
  - Inducción con *FSH*.
- **Dosis total de hCG.** Se administraron las siguientes dosis:
  - 5.000 UI.
  - 10.000 UI.
  - 15.000 UI
  - 20.000 UI.
- **Tipo de inseminación.** Según la procedencia del semen utilizado en cada ciclo de IIU se establecieron dos categorías:
  - *IAC*: semen procedente de la pareja.
  - *IAD*: semen procedente de donante.

- **Apoyo en fase lútea.** Se establecieron las siguientes categorías:
  - *No apoyo.*
  - *Progesterona natural micronizada.*
  - *hCG.*
  - *Dihidrogesterona.*

#### D) Variables Intermedias.

- **Número total de folículos.** Todos los folículos evidenciados ecográficamente, en ambos ovarios, el último día de control previo a la administración de hCG.
- **Número de folículos  $\geq 18$  mm.** Todos los folículos evidenciados, el último día de control ecográfico, cuyo diámetro medio era igual o superior a 18 mm.
- **Número de folículos  $< 18$  mm.** Todos los folículos evidenciados, el último día de control ecográfico, cuyo diámetro medio era inferior a 18 mm.
- **Lado de ovulación.** Se determinó la distribución en cada ovario de las tres variables anteriormente descritas. Se consideró *lado de ovulación*, derecho o izquierdo, el del ovario con los folículos dominantes.
- **Espesor endometrial.** Medido en mm en un corte sagital del cuerpo uterino, en dirección anteroposterior, en la zona de mayor espesor, durante el último control ecográfico.

## 4.2. Variables Resultado.

- **Embarazo.** Se establecieron cinco categorías siguiendo los siguientes criterios:
  - *No embarazo:* si acontecía la descamación endometrial.
  - *Embarazo bioquímico:* cuando la determinación de la subunidad  $\beta$ -hCG fue positiva pero el control ecográfico posterior no confirmó la presencia de gestación.
  - *Embarazo ecográfico:* cuando el control ecográfico confirmó la presencia de saco gestacional intraútero, pero la gestación finalizó en aborto espontáneo. La suma de esta categoría y la anterior se definió como *aborto*.
  - *Embarazo ectópico:* cuando el control ecográfico evidenció la presencia de gestación extrauterina.
  - *Embarazo a término:* cuando se consiguió al menos un recién nacido vivo.
- **Embarazo a término.** Según el criterio anterior.
- **Número de embriones.** Resultado de sumar todos los embriones, con presencia o no de latido cardiaco, detectados en el control ecográfico con sonda transvaginal, tras la positividad de la subunidad  $\beta$ -hCG.
- **Número de recién nacidos.** Resultado de sumar todos los recién nacidos vivos obtenidos en cada ciclo de IIU.

## 5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los datos fueron procesados con un ordenador PC compatible con procesador Pentium III a 500 MHz. El análisis estadístico fue realizado con el paquete estadístico SPSS para Windows versión 10.0.

Para variables cualitativas, el resumen de datos se realizó mediante tablas de distribución de frecuencias absolutas y porcentajes. En el caso de variables cuantitativas se calcularon medidas de resumen: media, desviación estándar (DE) y rango.

La prueba chi cuadrado fue utilizada para valorar la asociación entre variables cualitativas. Para contrastar diferencias de medias en las muestras independientes se utilizó la prueba t de Student. Cuando el contraste de medias se realizó para más de dos muestras independientes se utilizaron técnicas de análisis de la varianza (ANOVA). Previamente mediante el test de Kolmogorov-Smirnov se había confirmado el ajuste de las variables a la normalidad.

Un modelo de regresión logística binaria se utilizó para identificar las variables que pudieran contribuir al éxito en el programa de IO/IIU y predecir la probabilidad de embarazo en cada ciclo de tratamiento. Las variables seleccionadas inicialmente fueron: edad, edad de la menarquia, tipo menstrual, tipo de esterilidad, años de evolución de la esterilidad, tipo de factor, número de ciclos de IIU, tipo de IO, dosis total de hCG, tipo de inseminación, apoyo en fase lútea, número total de folículos, número de folículos  $\geq 18$  mm, número de folículos  $< 18$  mm lado de ovulación y espesor endometrial. La edad, los años de evolución y el espesor endometrial fueron

tratadas como variables dicotómicas:  $< 35$  ó  $\geq 35$  años,  $\leq 6$  ó  $> 6$  años y  $< 9$  mm ó  $\geq 9$  mm, respectivamente. El número de ciclos de tratamiento se categorizó como 1, 2, 3, 4, 5 ó más; el número total de folículos como 1, 2, 3, 4 ó más; y por último, el número de folículos  $\geq 18$  mm se dividió en tres categorías: folículos entre 16 y 18 mm, un folículo  $\geq 18$  mm y dos o más folículos  $\geq 18$  mm. Sólo las variables estadísticamente significativas fueron incluidas en el modelo final. Como prueba de bondad de ajuste se utilizó la de Hosmer-Lemeshow.

## **V. RESULTADOS**

## 1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.

### 1.1. Sujetos.

Se estudiaron 232 mujeres de edades comprendidas entre los 22 y 42 años, cuya media de edad, en la primera consulta, fue de 32,23 años (DE = 3,68 años). La media de la edad de la menarquia fue de 12,47 años (DE = 1,26 años); la duración media de la menstruación fue de 4,09 días (DE = 1,10 días) con una periodicidad media de 29,31 días (DE = 6,76 días).

La duración de la esterilidad o infertilidad osciló entre 1 y 13 años, con una media de 3,27 años (DE = 2,36 años). La tabla 1 muestra la distribución de los tipos de esterilidad. De las 21 mujeres que consultaban por infertilidad, 6 (2,6% del total) tenían antecedentes de interrupción voluntaria del embarazo (IVE).

**Tabla 1. Distribución por mujeres de los tipos de esterilidad.**

Tipo de esterilidad	n	%
Primaria	199	85,8
Secundaria	12	5,2
Infertilidad	21	9,1
<b>TOTAL</b>	<b>232</b>	<b>100,0</b>

n = número de mujeres en frecuencias absolutas.

De las 232 mujeres, 129 (55,6%) no presentaban ningún antecedente personal de interés, mientras que 103 (44,4%) presentaban uno o más antecedentes personales. En la tabla 2 pueden observarse los antecedentes ginecológicos y endocrinológicos que presentaban las mujeres.



**Tabla 2. Distribución por mujeres de los antecedentes ginecológicos y endocrinológicos.**

Antecedentes	n	%
Bartholinitis	1	0,4
Conización	1	0,4
Miomectomía	1	0,4
Cesárea	1	0,4
Embarazo heterotópico	1	0,4
EIP	1	0,4
Patología ovárica	8	3,5
Patología mamaria	7	3,0
Trastornos endocrinológicos	4	1,7
<b>TOTAL</b>	<b>25</b>	<b>11,0</b>

n = número de mujeres en frecuencias absolutas.

En 112 (48,3%) casos se diagnosticaron alteraciones en la mujer, que se distribuyeron del siguiente modo: factor cervical 19 (8,2%), factor uterino 12 (5,2%), factor tubárico 10 (4,3%), factor ovárico 23 (9,9%), factor hipofisario 8 (3,5%) y factor múltiple 40 (17,2%).

En 178 (76,7%) casos se diagnosticaron causas de esterilidad derivadas del varón, que se distribuyeron de la siguiente forma: seminograma patológico 162 (69,8%), ausencia de pareja, por distintos motivos, 8 (3,4%), impotencia 3 (1,3%), ausencia de eyaculado 2 (0,9%), varón con serología positiva para VIH 2 (0,9%) y alteración cromosómica 1 (0,4%). La tabla 3 presenta la distribución de las mujeres una vez clasificadas según el factor causante de esterilidad.

**Tabla 3. Distribución por mujeres del factor causante de la esterilidad.**

Factor	n	%
Masculino	116	50,0
Femenino	50	21,6
Mixto	62	26,7
Esterilidad idiopática	4	1,7
<b>TOTAL</b>	<b>232</b>	<b>100,0</b>

n = número de mujeres en frecuencias absolutas.

## 1.2. Ciclos.

Se realizaron un total de 923 ciclos de IIU, lo que supuso una media de 3,98 ciclos por paciente. La distribución del número de ciclos realizados está reflejada en la tabla 4.

**Tabla 4. Distribución del número de ciclos realizados.**

Número de ciclos	n	%
Uno	323	35,0
Dos	219	23,7
Tres	146	15,8
Cuatro	91	9,9
Cinco	57	6,2
Seis	39	4,2
Más de seis	48	5,2
<b>TOTAL</b>	<b>923</b>	<b>100,0</b>

n = número de ciclos en frecuencias absolutas.

La media de edad de la mujer en el momento de comenzar cada ciclo fue de 32,79 años (DE = 3,84 años). Analizando por ciclos, la media de la edad de la menarquia fue de 12,46 años (DE = 1,15 años), y la duración

media de la menstruación de 4,15 días (DE = 1,18 días), con una periodicidad de 29,10 días (DE = 5,85 días).

La media de años de evolución de la esterilidad o infertilidad fue de 3,42 años (DE = 2,34 años). El tipo de esterilidad distribuido por ciclos puede verse en la tabla 5. De los 54 ciclos correspondientes a infertilidad, 13 (1,4% del total) se realizaron en mujeres con antecedentes de IVE.

**Tabla 5. Distribución por ciclos del tipo de esterilidad.**

Tipo de esterilidad	n	%
Primaria	830	89,9
Secundaria	39	4,2
Infertilidad	54	5,9
<b>TOTAL</b>	<b>923</b>	<b>100,0</b>

n = número de ciclos en frecuencias absolutas.

La distribución de las causas de esterilidad por ciclos, clasificada por factores, está reflejada en la tabla 6.

**Tabla 6. Distribución por ciclos del tipo de factor.**

Factor	n	%
Masculino	490	53,1
Femenino	160	17,3
Mixto	259	28,1
Esterilidad idiopática	14	1,5
<b>TOTAL</b>	<b>923</b>	<b>100,0</b>

n = número de ciclos en frecuencias absolutas.

## 2. RESULTADOS DE LAS INTERVENCIONES.

Se administró tratamiento para el desarrollo folicular en 661 (71,6%) ciclos, en el resto, 262 (28,4%), el desarrollo folicular se produjo de forma natural. La tabla 7 muestra la distribución de los ciclos según el tratamiento utilizado para la IO.

**Tabla 7. Distribución por ciclos del tratamiento utilizado para la IO.**

Tratamiento	n	%
Ninguno	262	28,4
CC	54	5,9
hMG	121	13,1
FSH	486	52,7
<b>TOTAL</b>	<b>923</b>	<b>100,0</b>

n = número de ciclos en frecuencias absolutas.

La tabla 8 muestra la distribución por ciclos de la dosis de hCG utilizada para desencadenar la ovulación.

**Tabla 8. Distribución por ciclos de la dosis de hCG utilizada en la IO.**

Dosis	n	%
5.000 UI	6	0,7
10.000 UI	552	59,8
15.000 UI	221	23,9
20.000 UI	144	15,6
<b>TOTAL</b>	<b>923</b>	<b>100,0</b>

n = número de ciclos en frecuencias absolutas.

De los 923 ciclos de IIU, 456 (49,4%) se realizaron con semen procedente de la pareja (IAC), mientras que 467 (50,6%) se realizaron con semen procedente de donante (IAD).

En cuanto al tratamiento de apoyo durante la segunda fase del ciclo, se utilizó algún tipo de tratamiento en 362 (39,2%) ciclos, en los 561 (60,8%) restantes no se utilizó ningún tipo de apoyo en fase lútea. La distribución por ciclos del tratamiento utilizado está expresada en la tabla 9.

**Tabla 9. Distribución por ciclos del tratamiento utilizado en fase lútea.**

Tratamiento	n	%
Ninguno	561	60,8
Progesterona natural	244	26,4
hCG	75	8,1
Dihidrogesterona	43	4,7
<b>TOTAL</b>	<b>923</b>	<b>100,0</b>

n = número de ciclos en frecuencias absolutas.

### 3. VALORES DE LAS VARIABLES INTERMEDIAS.

El número total de folículos visibles ecográficamente alcanzó una media de 2,42 folículos por ciclo (DE = 1,57 folículos). Su distribución por ciclos está expresada en la tabla 10.

**Tabla 10. Distribución por ciclos del número total de folículos.**

Folículos	n	%
Uno	329	35,6
Dos	244	26,4
Tres	158	17,1
Cuatro	98	10,6
Cinco o más	94	10,2
<b>TOTAL</b>	<b>923</b>	<b>100,0</b>

n = número de ciclos en frecuencias absolutas.

En conjunto, la media de folículos  $\geq 18$  mm fue de 0,99 folículos por ciclo (DE = 0,77 folículos). Su distribución puede verse en la tabla 11.

**Tabla 11. Distribución por ciclos del número de folículos  $\geq 18$  mm.**

Folículos	n	%
Ninguno	210	22,8
Uno	562	60,9
Dos	116	12,6
Tres	28	3,0
Cuatro	3	0,3
Cinco o más	4	0,4
<b>TOTAL</b>	<b>923</b>	<b>100,0</b>

n = número de ciclos en frecuencias absolutas.

El número de folículos  $< 18$  mm alcanzó una media de 1,44 folículos por ciclo (DE = 1,52 folículos). Su distribución puede observarse en la tabla 12.

**Tabla 12. Distribución por ciclos del número de folículos < 18 mm.**

Folículos	n	%
Ninguno	316	34,2
Uno	237	25,7
Dos	183	19,8
Tres	88	9,5
Cuatro	55	6,0
Cinco o más	44	4,8
<b>TOTAL</b>	<b>923</b>	<b>100,0</b>

n = número de ciclos en frecuencias absolutas.

El número máximo de folículos obtenidos en el ovario derecho, durante un ciclo, fue de 6, alcanzando una media por ciclo de 1,24 folículos (DE = 1,08 folículos); por otra parte, la media de folículos  $\geq 18$  mm fue de 0,53 folículos (DE = 0,65 folículos) y la de folículos < 18 mm fue de 0,71 folículos (DE = 0,96 folículos).

El número máximo de folículos obtenidos en el ovario izquierdo, durante un ciclo, fue también de 6, alcanzando una media por ciclo de 1,20 folículos (DE = 1,06 folículos), mientras que la media de folículos  $\geq 18$  mm fue de 0,47 folículos (DE = 0,63 folículos) y la de folículos < 18 mm fue de 0,74 folículos (DE = 0,96 folículos).

La distribución de los folículos en el ovario derecho está expresada en la tabla 13, donde destaca que el número máximo de folículos  $\geq 18$  mm obtenido fue de cuatro (en 2 ciclos), y que el de folículos < 18 mm fue de cinco (en 4 ciclos). En 12 ciclos no existía ovario derecho por ooforectomía previa al comienzo del tratamiento.

**Tabla 13. Distribución por ciclos de los folículos en el ovario derecho.**

Folículos	Número total		Folículos $\geq 18$ mm		Folículos $< 18$ mm	
	n	%	n	%	n	%
Ninguno	228	24,7	497	53,8	495	53,6
Uno	400	43,3	355	38,5	252	27,3
Dos	164	17,8	53	5,7	111	12,0
Tres	87	9,4	4	0,4	40	4,3
Cuatro	24	2,6	2	0,2	9	1,0
Cinco o más	8	0,8	-	-	4	0,4
<b>Sin ovario</b>	<b>12</b>	<b>1,3</b>	-	-	-	-
<b>TOTAL</b>	<b>923</b>	<b>100,0</b>	<b>911</b>	<b>98,7</b>	<b>911</b>	<b>98,7</b>

n = número de ciclos en frecuencias absolutas.

La distribución de los folículos en el ovario izquierdo está expresada en la tabla 14, donde destaca que el número máximo de folículos  $\geq 18$  mm obtenido fue de cuatro (en 2 ciclos), exactamente igual que ocurría en el ovario derecho, y que el número máximo de folículos  $< 18$  mm fue de cinco (en 1 ciclo). En 1 ciclo no existía ovario izquierdo por ooforectomía previa al comienzo del tratamiento.

**Tabla 14. Distribución por ciclos de los folículos en el ovario izquierdo.**

Folículos	Número total		Folículos $\geq 18$ mm		Folículos $< 18$ mm	
	n	%	n	%	n	%
Ninguno	230	24,9	546	59,2	481	52,1
Uno	429	46,5	334	36,2	272	29,5
Dos	155	16,8	32	3,5	111	12,0
Tres	73	7,9	8	0,9	43	4,7
Cuatro	26	2,8	2	0,2	14	1,5
Cinco o más	9	1,0	-	-	1	0,1
<b>Sin ovario</b>	<b>1</b>	<b>0,1</b>	-	-	-	-
<b>TOTAL</b>	<b>923</b>	<b>100,0</b>	<b>922</b>	<b>99,9</b>	<b>922</b>	<b>99,9</b>

n = número de ciclos en frecuencias absolutas.



En el análisis del lado de ovulación fueron excluidos los 13 (1,4%) ciclos en los que sólo existía un ovario, de tal manera que el total de ciclos analizados fue de 910 (98,6% de toda la muestra). La ovulación se produjo en el ovario derecho en 346 (38,0%) ciclos y en el izquierdo en 564 (62,0%).

Por último, el espesor endometrial obtenido osciló entre 3,2 y 20,0 mm, lo que supuso una media de 9,01mm (DE = 2,05 mm).

#### 4. VALORES DE LAS VARIABLES RESULTADO.

Se obtuvieron un total de 295 embarazos, lo que arroja una tasa de embarazo del 32,0%. El tipo de embarazo obtenido, según la clasificación detallada en el apartado material y métodos, se encuentra especificado en la tabla 15, donde destaca que el número de embarazos que llegaron a término fue de 224, lo que supone una tasa de embarazo a término del 24,3%.

**Tabla 15. Tipos de embarazo conseguidos sobre el total de ciclos.**

Tipo	n	%
Embarazo bioquímico	5	0,5
Embarazo ectópico	4	0,4
Embarazo ecográfico	62	6,7
Embarazo a término	224	24,3
<b>TOTAL</b>	<b>295</b>	<b>32,0</b>

n = número de ciclos en frecuencias absolutas.

De los 295 embarazos conseguidos, en 261 (28,3% de todos los ciclos) había un solo embrión, de los cuales 204 (22,1% de todos los ciclos) llegaron a término; en 23 (2,5%) ciclos se consiguieron embarazos gemelares, de los que 15 (1,6% de todos los ciclos) llegaron a término como tales mientras que en 3 (0,3% de todos los ciclos) llegó a término un solo embrión; sólo en 2 (0,2%) ciclos se obtuvieron tres embriones, llegando a término como embarazo triple únicamente 1 (0,1% de todos los ciclos), mientras que el otro llegó a término como embarazo gemelar. No se consiguió ningún embarazo con un número de embriones mayor de tres. En 67 embarazos se abortó por completo la gestación, 57 (6,2%) con un solo embrión, 5 gemelares (0,5%) y otros 5 (0,5%) embarazos bioquímicos, lo que

arroja una tasa de abortos del 7,2% sobre el total de ciclos. La tabla 16 muestra, en conjunto, el número de embriones conseguido así como los que llegaron a término.

**Tabla 16. Distribución por ciclos del número de embriones y recién nacidos.**

Número	Embriones		Recién nacidos	
	n	%	n	%
Ninguno	637	69,0	699	75,7
Uno	261	28,3	207	22,4
Dos	23	2,5	16	1,7
Tres	2	0,2	1	0,1
<b>TOTAL</b>	<b>923</b>	<b>100,0</b>	<b>923</b>	<b>100,0</b>

n = número de ciclos en frecuencias absolutas.

Si realizamos los cálculos sobre el total de embarazos conseguidos, observamos que el 22,7% finalizó en aborto, el 1,3% en embarazo ectópico, el 70,2% acabaron en gestación a término con un solo feto, el 5,4% fueron gestaciones a término con dos fetos y el 0,3% con tres fetos. La tasa de embarazos múltiples fue del 8,5% (5,8% a término).

## 5. INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO INDUCTOR DE LA OVULACIÓN.

Debido a su importancia clínica, y para un análisis más detallado, a la vez que homogéneo, de la influencia que el tipo de tratamiento utilizado en la IO ejerce sobre los resultados, seleccionamos todas aquellas mujeres a las que se les practicó de 1 a 3 ciclos consecutivos de IIU, utilizando en cada una de ellas el mismo fármaco para la IO. Se excluyeron las parejas diagnosticadas de esterilidad de origen desconocido debido a su escaso tamaño muestral.

Además, analizamos no sólo la tasa de embarazo que se consigue en cada grupo de tratamiento, sino también otros indicadores importantes en el resultado de un programa de IIU como son: la incidencia acumulada de embarazo, la tasa de embarazo a término, la frecuencia de gestaciones múltiples, la frecuencia de abortos y la frecuencia de embarazos ectópicos. También analizamos las tres variables intermedias que actualmente tienden a usarse como referencia para considerar un tratamiento más eficaz que otro: el número total de folículos, el número de folículos dominantes y el espesor endometrial.

Esta muestra incluyó a 195 mujeres que se sometieron a un total de 376 ciclos de IO/IIU, de los cuales 43 fueron con CC, 48 con hMG y 285 con FSH. Se consiguieron 129 (34,3%) embarazos, de los que 91 (24,2%) llegaron a término, 36 (9,6%) finalizaron en aborto espontáneo y 2 (0,5%) fueron embarazos ectópicos. De los 14 (3,8%) embarazos múltiples, 9 (2,4%) llegaron a término.

Si analizamos los resultados de este grupo de mujeres calculando sobre los 129 embarazos conseguidos, observamos que el 27,9% finalizó en aborto, el 1,5% en embarazo ectópico y el 70,5% llegaron a término. El 10,8% de embarazos múltiples se tradujo en un 7,0% a término.

La tasa de embarazo en función del tipo de esterilidad fue del 31,8% en las pacientes que consultaban por esterilidad primaria, del 46,2% en las pacientes con esterilidad secundaria y del 52,8% en las pacientes diagnosticadas de infertilidad, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,028$ ). Las tasas de embarazo a término fueron del 22,0%, 23,1% y 44,4%, respectivamente, siendo también las diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,012$ ).

Teniendo en cuenta la etiología de la esterilidad, la tasa de embarazo fue la siguiente: factor masculino 31,7%, factor femenino 35,5%, factor mixto 36,3% no siendo las diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,699$ ). Las tasas de embarazo a término fueron 24,8%, 24,3% y 23,4%, respectivamente, no siendo tampoco las diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,963$ ).

Por último, según el tipo de inseminación, las tasas de embarazo fueron 37,2% para IAC y 29,7% para IAD, mientras que las tasas de embarazo a término fueron 25,1% y 22,8% respectivamente. En ningún caso las diferencias observadas fueron estadísticamente significativas ( $p = 0,132$  y  $p = 0,605$ , respectivamente).

La tabla 17 muestra las características basales de las mujeres en cada grupo, que incluyen edad, años de evolución de la esterilidad, tipo de

esterilidad, etiología de la esterilidad y tipo de inseminación. Destaca que no existían diferencias estadísticamente significativas entre ningún grupo para estas variables, por lo que podemos considerar esta muestra como homogénea a la hora de obtener conclusiones.

**Tabla 17. Características basales de las pacientes según el tratamiento asignado.**

Variable	CC (n = 28)	hMG (n = 23)	FSH (n = 144)	p valor
Edad (años) <sup>a</sup>	32,86 ± 2,95	31,91 ± 3,67	33,24 ± 3,87	0,280
Evolución (años) <sup>a</sup>	2,75 ± 1,90	3,48 ± 2,43	3,16 ± 2,35	0,519
Tipo de esterilidad <sup>b</sup>				0,069
Primaria	24 (85,7)	19 (82,6)	121 (84,0)	
Secundaria	2 (7,1)	3 (13,0)	3 (2,1)	
Infertilidad	2 (7,1)	1 (4,3)	20 (13,9)	
Etiología <sup>b</sup>				0,128
Factor masculino	12 (42,9)	13 (56,5)	47 (32,6)	
Factor femenino	6 (21,4)	6 (26,1)	54 (37,5)	
Factor mixto	10 (35,7)	4 (17,4)	43 (29,9)	
Tipo de inseminación <sup>b</sup>				0,261
IAC	21 (75,0)	17 (73,9)	89 (61,8)	
IAD	7 (25,0)	6 (26,1)	55 (38,2)	

n = número de parejas

<sup>a</sup> Valores expresados en media ± DE.

<sup>b</sup> Valores en números absolutos con porcentajes en paréntesis.

La tabla 18 muestra los valores de las tres variables intermedias más relevantes, según el tratamiento asignado, observándose diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos para las variables número de folículos ≥18 mm y espesor endometrial.

**Tabla 18. Variables intermedias según el tratamiento asignado.**

Variable	CC (n = 43)	hMG (n = 48)	FSH (n = 285)	p valor
Número total de folículos <sup>a</sup>	2,60 ± 1,03	2,50 ± 1,30	2,91 ± 1,71	0,168
Número de folículos ≥18 mm <sup>a</sup>	1,53 ± 1,03	0,96 ± 0,65	1,05 ± 0,77	0,001
Espesor endometrial (mm) <sup>a</sup>	7,92 ± 2,78	9,12 ± 2,33	9,21 ± 2,03	0,002

n = número de ciclos

<sup>a</sup> Valores expresados en media ± DE.

La tabla 19 presenta los resultados en cuanto a la frecuencia de embarazos conseguidos, de embarazos a término, de abortos y de embarazos ectópicos. Así mismo, esta tabla presenta la incidencia acumulada de embarazo en tres ciclos consecutivos de cada uno de los tratamientos, donde observamos que la probabilidad de conseguir embarazo de una pareja sometida a tratamiento con CC fue de un 80,0%, mientras que con hMG fue de un 66,7% y con FSH de un 73,6%, aunque estas diferencias no mostraron significación estadística ( $p = 0,810$ ). Destaca en esta tabla que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los tres grupos de tratamiento.

**Tabla 19. Resultados según el tratamiento asignado.**

Variable	CC (n = 43)	hMG (n = 48)	FSH (n = 285)	p valor
Embarazo <sup>a</sup>	12 (27,9)	14 (29,2)	103 (36,1)	0,413
Múltiples <sup>a</sup>	2 (4,7)	1 (2,1)	11 (3,9)	<sup>b</sup>
A Término <sup>a</sup>	8 (18,6)	9 (18,8)	74 (26,0)	0,369
Múltiples <sup>a</sup>	1 (2,3)	1 (2,1)	7 (2,5)	<sup>b</sup>
Abortos <sup>a</sup>	4 (9,3)	4 (8,3)	28 (9,9)	0,947
Ectópicos <sup>a</sup>	0 (0,0)	1 (2,1)	1 (0,4)	<sup>b</sup>
Incidencia acumulada de embarazo	80,0%	66,7%	73,6%	0,810

n = número de ciclos.

<sup>a</sup> Valores en números absolutos con porcentajes en paréntesis.

<sup>b</sup> Debido al escaso número de casos en todos los grupos no es posible realizar ninguna prueba de contraste de hipótesis.

























































































































































































