

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Pediatría e Inmunología, Obstetricia y Ginecología,

Nutrición y Bromatología, Psiquiatría e Historia de la Ciencia.



TESIS DOCTORAL

**“GESTACIÓN TRAS INSEMINACIÓN ARTIFICIAL: FACTORES
PRONÓSTICOS, MARCADORES DE ANEUPLOIDÍAS EN PRIMER
TRIMESTRE, MORBILIDAD MATERNO-FETAL Y RESULTADOS
PERINATALES “**

Doctorando: ANA BELÉN RODRÍGUEZ BÚJEZ

Directores: FERNANDO VÁZQUEZ CAMINO

ROSA MARÍA LOBO VALENTÍN



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO

**Pediatría e Inmunología, Obstetricia y Ginecología, Nutrición y
Bromatología, Psiquiatría e Historia de la Ciencia.**

TESIS DOCTORAL:

**GESTACIÓN TRAS INSEMINACIÓN ARTIFICIAL: FACTORES
PRONÓSTICOS, MARCADORES DE ANEUPLOIDÍAS EN
PRIMER TRIMESTRE, MORBILIDAD MATERNO-FETAL Y
RESULTADOS PERINATALES**

**Presentada por Ana Belén Rodríguez Bújez para optar al Grado de
Doctor por la Universidad de Valladolid**

Dirigida por:

Fernando Vázquez Camino

Rosa María Lobo Valentín



Universidad de Valladolid

AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE TESIS

(Art. 2.1. c de la Normativa para la presentación y defensa de la Tesis Doctoral en la UVa)

D. FERNANDO VÁZQUEZ CAMINO, con D.N.I. nº 12.191.154G, profesor del Departamento de Pediatría e Inmunología, Obstetricia y Ginecología, Nutrición y Bromatología e Historia de la Ciencia y Jefe de Servicio del Hospital Universitario "Río Hortega" y Dña. ROSA LOBO VALENTÍN, con D.N.I. nº 9.294.676P, ambos doctores en Medicina por la Universidad de Valladolid,

Centro: Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid

como Directores de la Tesis Doctoral titulada "Gestación tras inseminación artificial: factores pronósticos, marcadores de aneuploidías en primer trimestre, morbilidad materno-fetal y resultados perinatales ", presentada por Dña ANA BELÉN RODRÍGUEZ BÚJEZ, D.N.I. 45.422.611A alumna del programa "Investigación básica y clínica en Pediatría, Inmunología, Obstetricia-Ginecología y Nutrición-Bromatología" impartido por el Departamento de Pediatría e Inmunología, Obstetricia y Ginecología, Nutrición y Bromatología e Historia de la Ciencia, autorizan la presentación de la misma, considerando que reúne los requisitos para ser presentada y defendida para optar al Grado de Doctor.

Para que conste a los efectos oportunos en Valladolid a 27 de marzo de 2013

El Director de la Tesis,

FERNANDO VÁZQUEZ CAMINO

La co-Directora de la Tesis

ROSA Mª LOBO VALENTÍN

SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE DOCTORADO

COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN

CERTIFICADO DE VIABILIDAD DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

La Comisión de Investigación del Hospital Universitario "Río Hortega"

CERTIFICA (Acta **01/2013**):

Que el proyecto de investigación titulado "GESTACIÓN TRAS INSEMINACIÓN ARTIFICIAL: FACTORES PRONÓSTICOS, MARCADORES DE ANEUPLOIDÍAS EN PRIMER TRIMESTRE, MORBILIDAD MATERNO-FETAL Y RESULTADOS PERINATALES" (según la referencia **01/2013/01** del Registro de proyectos de la Unidad de Apoyo a la Investigación), del que es investigadora principal Doña **Ana Belén Rodríguez Bújez**, Médico de Obstetricia y Ginecología, del Hospital Universitario "Río Hortega", no presentado a convocatoria de ayudas.

Reúne condiciones de viabilidad que permiten su realización.

Valladolid, a 29 de Enero de 2013

Firmado:



Manuel González Sagrado

Secretario Comisión de Investigación



Daniel A. de Luis Román

Presidente Comisión de Investigación

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D. FLORENTINO PINACHO PELAEZ, Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica del Centro Hospitalario: Hospital Universitario del Río Hortega de Valladolid,

CERTIFICA:

Que este Comité ha evaluado, en su reunión del día 13 de Marzo de 2013, el Proyecto de Investigación Tesis Doctoral titulado: **“Gestación tras inseminación artificial: Factores pronósticos, Marcadores de aneuploidías en primer trimestre, Morbilidad materno-fetal y resultados perinatales”** y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Y que este Comité acepta que dicho el Proyecto de Investigación Tesis Doctoral, sea realizado en el Hospital Universitario del Río-Hortega de Valladolid por la **Dra. A.B. Rodríguez Bújez** como Investigadora Principal.

Lo que firmo en Valladolid, a 14 de Marzo de 2013



Fdo. D Florentino Pinacho Peláez
Secretario CEIC

Carpe diem

AGRADECIMIENTOS

A todos los que han contribuido a hacer posible la realización de esta Tesis Doctoral.

Especialmente al Dr. Fernando Vázquez Camino, director de esta Tesis y Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario “Río Hortega”, por su confianza en mí a la hora de poner en marcha un gran proyecto personal y profesional: la remodelación y ampliación de la Unidad de Reproducción de nuestro Servicio y su apoyo incondicional en este trabajo y en mi actividad diaria.

A la Dra. Rosa María Lobo Valentín, directora de esta Tesis, por todo el tiempo, paciencia, interés y cariño que me ha dedicado. Su ilusión y su esfuerzo han sido decisivos para la Unidad y para animarme a dar este paso en mi formación académica.

Al Dr. Manuel González Sagrado, secretario de la Comisión de Investigación del Hospital, por su inestimable ayuda y consejo en la parte estadística del trabajo.

Al Dr. Adolfo Bayo Díez, estimado compañero y amigo, al que espero no haber defraudado al apostar por mi trabajo hace ahora 10 años, cuando me brindó la posibilidad de trabajar en el “Río Hortega”.

A mis compañeros de la Unidad de Reproducción, por su gran capacidad de trabajo en equipo con la que hemos conseguido sacar adelante un gran proyecto del que esta Tesis es sólo una pequeñísima parte.

A mi familia, en especial a mis padres, Diego y Mari, por los valores que me han inculcado y su ánimo constante y a mis hijas, Elena y Lara, que hasta en los momentos más difíciles me hacen esbozar siempre una sonrisa.

A Germán, por su apoyo incondicional. Sin su esfuerzo y tiempo nunca hubiera podido llevar a cabo este proyecto, pero sobre todo le agradezco su espíritu crítico, que me ayuda a ver las cosas como realmente son...

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL	15
LISTA DE FIGURAS.....	19
LISTA DE TABLAS	23
ABREVIACIONES Y SÍMBOLOS	25
INTRODUCCIÓN	29
1. ESTERILIDAD. CONCEPTO Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA.....	31
2. ESTUDIO BÁSICO DE LA PAREJA ESTÉRIL.....	36
2.1. CAUSAS DE ESTERILIDAD EN LA MUJER.....	37
2.2. CAUSAS DE ESTERILIDAD EN EL VARÓN	46
2.3. MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA EN EL DIAGNÓSTICO DE ESTERILIDAD.....	53
3. TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA.....	55
3.1. HISTORIA.....	55
3.2. INSEMINACIÓN ARTIFICIAL	61
3.3. FECUNDACIÓN <i>IN VITRO</i>	73
4. REGISTROS SOBRE TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA.....	76
5. UNIDAD DE REPRODUCCIÓN HOSPITAL UNIVERSITARIO “RÍO HORTEGA”	79
6. EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO DE LA GESTACIÓN ÚNICA.....	84
6.1. ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS	89
6.2. DIABETES GESTACIONAL	106
6.3. CRECIMIENTO INTRAUTERINO RETARDADO.....	113
6.4. ESTADOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO.....	121
6.5. PARTO PREMATURO.....	130
7. PARÁMETROS NEONATALES DE BIENESTAR FETAL.....	139
7.1. TEST DE APGAR.....	143
7.2. PESO AL NACER.....	147

Índice general

7.3. GASOMETRÍA DE LA ARTERIA UMBILICAL.....	150
JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	155
METODOLOGÍA	161
1. ESTUDIO DESCRIPTIVO.....	163
1.1. DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO DESCRIPTIVO.....	163
1.2. ÁMBITO Y SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO	163
1.3. VARIABLES ANALIZADAS.....	164
2. ESTUDIO CASOS – CONTROLES.....	173
2.1. DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO CASOS-CONTROLES	173
2.2. ÁMBITO Y SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO	173
2.3. VARIABLES ANALIZADAS.....	176
3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	188
4. ASPECTOS ÉTICOS.....	189
5. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	190
RESULTADOS.....	191
1. ESTUDIO DESCRIPTIVO.....	193
1.1. INSEMINACIÓN ARTIFICIAL CON SEMEN DE CÓNYUGE (IAC)	193
1.2. INSEMINACIÓN ARTIFICIAL CON SEMEN DE DONANTE	206
1.3. COMPARACIÓN DE RESULTADOS CON EL REGISTRO SEF 2010.....	212
2. ESTUDIO CASOS – CONTROLES.....	217
2.1. VARIABLES RELACIONADAS CON EL CRIBADO ECOGRÁFICO Y BIOQUÍMICO DE ANEUPLOIDÍAS EN EL PRIMER TRIMESTRE DE GESTACIÓN.....	217
2.2. VARIABLES RELACIONADAS CON EL CURSO DE LA GESTACIÓN	221
2.3. VARIABLES RELACIONADAS CON EL PARTO	223
2.4. VARIABLES RELACIONADAS CON EL RECIÉN NACIDO	226
2.5. GESTACIONES MÚLTIPLES.....	229
DISCUSIÓN	231

1. ESTUDIO DESCRIPTIVO: INSEMINACIÓN ARTIFICIAL	233
1.1. INSEMINACIÓN ARTIFICIAL CONYUGAL.....	233
1.2. INSEMINACIÓN ARTIFICIAL DE DONANTE	244
1.3. RESULTADOS: COMPARATIVA CON EL REGISTRO SEF.....	245
2. EVOLUCIÓN Y RESULTADOS DE LAS GESTACIONES ÚNICAS CONSEGUIDAS TRAS IA (ESTUDIO CASOS –CONTROLES)	247
2.1. CRIBADO DE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS	249
2.2. CURSO DE LA GESTACIÓN.....	253
2.3. PARTO	256
2.4. RESULTADOS PERINATALES.....	257
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	259
CONCLUSIONES	263
ANEXO A: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	267
ANEXO B: NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN.....	287
ANEXO C: BASES DE DATOS.....	291
ANEXO D: REGISTRO SEF 2010. INSEMINACIÓN ARTIFICIAL.	313

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Tasa de embarazo por ciclo de exposición coital sin anticoncepción.....	31
Figura 2. Fertilidad femenina en relación con la edad en 7 poblaciones sin anticoncepción.	33
Figura 3. Número de hijos por mujer.....	35
Figura 4. Edad media de la maternidad en España.	35
Figura 5. Recuento de folículos antrales y volumen ovárico.....	39
Figura 6. Quiste endometriósico: ecografía y pieza de ooforectomía.....	40
Figura 7. Implantes endometriósicos en ovario y peritoneo	40
Figura 8. HSG con útero normal y trompas permeables Útero didelfo.....	42
Figura 9. Histeroscopia: instrumental y visualización de la cavidad uterina.	45
Figura 10. Enrique IV de Castilla y Juana "La Beltraneja".	57
Figura 11. Patrick Steptoe y Robert Edwards.....	58
Figura 12. Publicación del nacimiento de Louise Brown en 1978.	59
Figura 13. Técnica de inseminación intrauterina.	67
Figura 14. Realización de ICSI.....	75
Figura 15. Evolución del número de pacientes nuevas atendidas cada año en la Unidad de Reproducción del Hospital Universitario "Río Hortega".	79
Figura 16. Evolución del número total de consultas atendidas.....	80
Figura 17. Evolución del número de IA realizadas.....	80
Figura 18. Riesgo de anomalías cromosómicas en función de la edad materna.	96
Figura 19. Riesgo de anomalías cromosómicas en función de la edad gestacional.	97
Figura 20. Imagen ecográfica de un feto de 12 semanas con trisomía 21	98
Figura 21. Feto con fluido subcutáneo acumulado en la parte posterior del cuello.....	99
Figura 22. Distribución del grosor de la TN en fetos euploides y con trisomía 21.....	100
Figura 23. Valores normales de la TN (media, percentil 5 y 95) en relación a la LCC.....	100
Figura 24. Valores de PAPP-A a lo largo de la gestación.	102

Lista de figuras

Figura 25. Valores de β -hCG durante el embarazo	104
Figura 26. Estrategia diagnóstica de Diabetes Gestacional en el embarazo	108
Figura 27. Valoración ecográfica de las arterias cerebral media y ductus venoso	117
Figura 28. Clasificación y manejo del CIR	120
Figura 29. Valoración ecográfica de la arteria uterina.	120
Figura 30. Fisiopatología de la preeclampsia.	125
Figura 31. OVF de la arteria uterina.	128
Figura 32. Recomendaciones de la SEGO para el manejo de la APP.	136
Figura 33. Recomendaciones de la Asociación Española de Pediatría	142
Figura 34. Pipeta Pasteur, cámara Mackler y tubo de Falcon.	168
Figura 35. Cuadrícula Cámara Makler	169
Figura 36. Esquema técnica de Gradientes de Densidad, antes y después de la centrifugación....	170
Figura 37. Cánulas utilizadas en IA.	172
Figura 38.. Medición de CRL en el primer trimestre de gestación.	176
Figura 39. Plano correcto para medición de la TN.....	177
Figura 40. Esquema de las distintas partes del estudio.	187
Figura 41. Distribución por edad de las 203 mujeres sometidas a IAC.	193
Figura 42. Tiempo de esterilidad en años en las parejas sometidas a IAC.....	194
Figura 43. Causas de esterilidad en las parejas sometidas a IAC.....	195
Figura 44. Distribución por edad en los 544 ciclos de IAC.	196
Figura 45. Distribución de la variable REM en los 544 ciclos de IAC.	196
Figura 46. Distribución de las IAC en función del número de ciclos.	197
Figura 47. Fármacos empleados en la inducción de la ovulación en los ciclos de IAC.	198
Figura 48. Distribución de los embarazos en función del número de ciclo.....	204
Figura 49. Distribución por edad de las 14 mujeres a las que se realizó IAD.....	206
Figura 50. Causa de esterilidad en mujeres del grupo IAD.....	207
Figura 51. Fármacos empleados en la estimulación ovárica en IAD.	208
Figura 52. Distribución por número de ciclo en las IAD	209

Figura 53. Distribución de los embarazos tras IAD en función del número de ciclo.	210
Figura 54. CRL en los grupos caso y control.	217
Figura 55. NT en los grupos caso y control	218
Figura 56. PAPP-A en los grupos caso y control.....	218
Figura 57. $f\beta$ -hCG en los grupos caso y control.	219
Figura 58. Edad gestacional al parto en los grupos IA (casos) - Espontáneos (controles).....	223
Figura 59. Causas de inducción del parto en los grupos caso y control.....	224
Figura 60. Vía del parto en ambos grupos	225
Figura 61. Peso (percentil) de los recién nacidos de ambos grupos	226
Figura 62. Valores del pH en arteria umbilical en los recién nacidos de ambos grupos.....	228

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Valores de referencia en seminogramas según la OMS (1999 y2010)..	48
Tabla 2. Pruebas complementarias en el embarazo: grados de recomendación	86
Tabla 3. Edad gestacional y objetivos de las ecografías a realizar en el embarazo normal. SEGO. Protocolo control prenatal 2010.	87
Tabla 4. Cronograma de atención al embarazo	88
Tabla 5. Tasa de detección de los distintos métodos de cribado.	95
Tabla 6. Tratamiento con insulina en función de la glucemia	111
Tabla 7. Percentiles de los distintos índice Doppler empleados en el diagnóstico del CIR.	116
Tabla 8. Factores de riesgo para el desarrollo de preeclampsia	123
Tabla 9. Diferentes puntos de corte para el diagnóstico de APP.	134
Tabla 10. Principales fármacos tocolíticos	138
Tabla 11. Embarazo múltiple sin diferenciar por sexo. Distribución percentilar.	149
Tabla 12. Valores normales promedio de gases medidos en arteria y vena umbilical	151
Tabla 13. Estudios que analizan los valores de pH en arteria umbilical	152
Tabla 14. Gestaciones múltiples en IAC	199
Tabla 15. Edad- Gestación en los 544 ciclos de IAC	200
Tabla 16. Edad- Gestación en las 203 mujeres que realizaron ciclos de IAC	200
Tabla 17. Tiempo de esterilidad- Gestación	201
Tabla 18. REM-Gestación	201
Tabla 19. Causa de esterilidad - gestación.	202
Tabla 20. Fármaco-Gestación	203
Tabla 21. Catéter-Gestación	203
Tabla 22. Número de ciclo-Gestación	204
Tabla 23. Riesgos relativos de las distintas variables en la consecución de gestación	205
Tabla 24. Fármaco –Gestación en IAD	210
Tabla 25. Catéter-Gestación en IAD	211

Lista de tablas

Tabla 26. Gestaciones por ciclo en IAC: comparativa con Registro SEF	212
Tabla 27. Gestaciones por ciclo en IAD: comparativa con Registro SEF	213
Tabla 28. Total gestaciones por ciclo en IA: comparativa con Registro SEF	213
Tabla 29. Gestaciones múltiples en función del tipo de IA.....	214
Tabla 30. Evolución de los embarazos tras IA.....	215
Tabla 31. Partos múltiples en función del tipo de IA	216
Tabla 32. Comparación de variables que intervienen en el cribado de primer trimestre.....	219
Tabla 33. Riesgo bioquímico en los grupos caso IA- control	220
Tabla 34. Riesgo combinado en los grupos caso IA- control.....	220
Tabla 35. Desglose de los resultados tras el TSOG	221
Tabla 36. Crecimiento de los fetos en los grupos caso IA- control	221
Tabla 37. EHE en los grupos caso IA- control.....	222
Tabla 38. APPen los grupos caso IA- control.....	222
Tabla 39. Peso y percentil de los recién nacidos de ambos grupos	226
Tabla 40. Test de Apgar al minuto en los recién nacidos de ambos grupos.....	227
Tabla 41. Test de Apgar a los 5 minutos de vida	227
Tabla 42. Base de datos (SPSS). Estudio descriptivo: IAC	304
Tabla 43. Base de datos (SPSS). Estudio descriptivo: IAD.	305
Tabla 44. Base de datos casos – controles	311

ABREVIACIONES Y SÍMBOLOS

- AAP: *American Academy of Pediatrics*
- ACM: Arteria Cerebral Media
- ACOG: *American Collage of Obstetricians and Gynecologists*
- ADA: *American Diabetes Association*
- AMH: Hormona Antimulleriana
- APP: Amenaza de Parto Prematuro
- ASMR: *American Society for Reproductive Medicine*
- AU: Arteria Umbilical
- CIR: Crecimiento Intrauterino Retardado
- CRL: Longitud Cráneo-Caudal (del inglés *Crown –Rump –Length*)
- DE: Desviación Estándar
- DGP: Diagnóstico Genético Preimplantacional
- DV: Ductus Venoso
- EG: Edad Gestacional
- EHE: Estados Hipertensivos del embarazo
- EOD: Esterilidad de Origen Desconocido
- ESHRE: European Society of Human Reproduction and Embriology
- f*β-hCG: Fracción Libre β de Gonadotropina Coriónica
- FASTER: *First- and Second-Trimester Evaluation of Risk*
- FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia
- FISH: Técnica de hibridación *in situ* con fluorescencia
- FIV: Fecundación *in Vitro*
- FSH: Hormona folículo estimulante
- GnRH: Hormona Liberadora de gonadotropinas
- hCG: Gonadotropina Coriónica
- h-MG: Gonadotropina Menopáusica Humana
-

Abreviaciones y símbolos

HTA: Hipertensión Arterial

HSG: Histerosalpingografía

IA: Inseminación Artificial

IAC: Inseminación Artificial con semen de Cónyuge

IAD: Inseminación Artificial con semen de Donante

ICSI: Inyección Intracitoplasmática de Espermatozoides (*Intracytoplasmic Sperm Injection*)

IC95%: Intervalo de Confianza al 95%

IFFS: *International Federation of Fertility Society*

IMC: Índice de Masa Corporal

INE: Instituto Nacional de Estadística

IP: Índice de Pulsatilidad

IpmUt: Índice Medio de Pulsatilidad de la Arteria Uterina

LH: Hormona lúteoestimulante o luteinizante

LCC: Longitud Cráneo- Caudal

MoM: Múltiplos de la Mediana

NDDG: *National Diabetes Data Group*

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: *Odds Ratio*

OSCAR: *One-Stop Clinics for Assessment of Risk*

OVF: Onda de Velocidad de Flujo

P: Percentil

PAPP-A: Proteína Plasmática A Asociada al Embarazo

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa

PEG: Pequeño para la Edad Gestacional

phAU: ph en la Arteria Umbilical

PGR: Pérdida Gestacional Recurrente

PRISCA: *Software of the Risk Calculation of Trisomy 21, 18 and Neural Tube Defects*

RCOG: *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*

REM: Recuento de Espermatozoides Móviles

RFA: Recuento de Folículos Antrales

SEF: Sociedad Española de Fertilidad

SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

SOP: Síndrome de Ovario Poliquístico

TA: Tensión Arterial

TN: Traslucencia Nucal

TORCH: Toxoplasma, Rubeola, Citomegalovirus, Herpes.

TSOG: Test de Sobrecarga Oral de Glucosa

TRA: Técnicas de Reproducción Asistida

TSH: Tirotropina

vs: versus

Las unidades de longitud, área, peso y volumen se expresan en unidades métricas (metro, gramo o litro) o en sus múltiples decimales; la temperatura en grados Celsius y la presión sanguínea en milímetros de mercurio.

INTRODUCCIÓN

1. ESTERILIDAD. CONCEPTO Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA.

La esterilidad se define como la incapacidad de uno o ambos miembros de la pareja para la concepción natural en un plazo razonable. Mientras la *American Society for Reproductive Medicine* (ASMR), la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) y la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO) consideran estéril a aquella pareja que no consigue un embarazo después de un año de coitos normales sin protección anticonceptiva, otras sociedades científicas como la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), la Sociedad Europea de Embriología y Reproducción Humana (ESHRE) o la Organización Mundial de la Salud (OMS), consideran que tienen que haber transcurrido al menos 24 meses de relaciones sexuales regulares con finalidad procreadora. En general, se puede afirmar que la imposibilidad de concebir tras un año de relaciones sexuales sin protección debe ser motivo para iniciar un estudio.

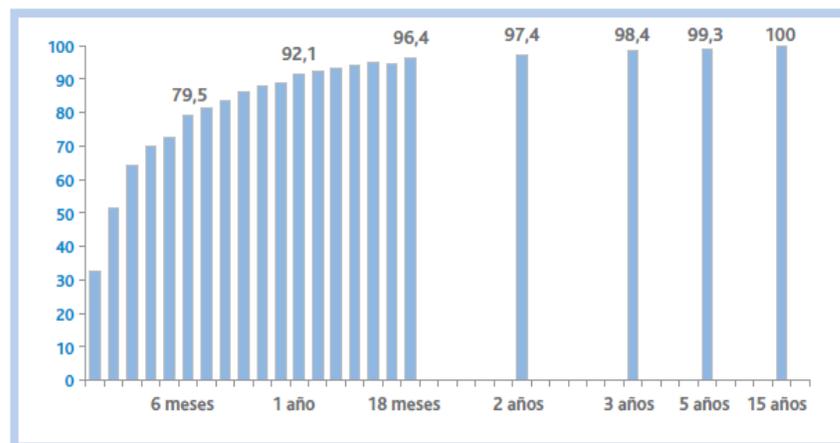


Figura 1. Tasa de embarazo por ciclo de exposición coital sin anticoncepción (1).

Introducción

La incidencia de parejas estériles se suele estimar alrededor del 10%, pero en los países industrializados esta frecuencia está cambiando, llegando al 15-20% en muchos de ellos (2) y el número de nacimientos por Técnicas de Reproducción Asistida (TRA) según el último Registro de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF 2010) supera los 9000: más de 7000 procedentes de Fecundación *in vitro* (FIV/ICSI) y más de 2400 procedentes de Inseminación Artificial (IA) (3).

Para estudiar la capacidad reproductiva humana se han intentado buscar modelos demográficos donde los factores socioculturales influyan lo menos posible, y destaca un estudio clásico realizado por Christopher Tietze en la década de los 50 (4), el de la secta protestante de los hutteritas, fundada por Hutter (sombrerero nacido en el Tirol) en 1529, que defiende el “comunismo cristiano”. Actualmente las comunidades de hutteritas se concentran en Estados Unidos, donde emigraron en 1874 procedentes de Ucrania, al ser perseguidos en los Balcanes hasta casi su completa extinción. El interés que despertaron en Tietze se debe a que su población ascendió de 400 a 42.000 en unos 125 años. Esta gran fertilidad se explica por las peculiaridades en su doctrina: son pacifistas absolutos, rechazan el uso de las tecnologías y viven en comunidades. La comunidad ayuda al matrimonio y le construye una vivienda, proporciona un medio de vida a sus miembros y alimenta y educa a sus hijos, la contracepción está prohibida y los hijos fuera del matrimonio son casi inexistentes. Por todo lo anterior, no hay inconveniente en tener un número elevado de hijos. El matrimonio se produce siempre después del bautizo, a los 17 años y todos sus datos demográficos quedan recogidos en el libro de la iglesia, lo que permite un registro casi perfecto (5).

Así, en esta población se ha visto que la incidencia de esterilidad es del 2,4% y se pone en evidencia la disminución de la capacidad reproductiva con el aumento de la edad materna (6). 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. Se ha tomado esta comunidad como referencia de “máxima fertilidad” pero no hay que olvidar que se trata de una comunidad cerrada, con el

sesgo que eso puede producir y aunque su fertilidad sigue siendo elevada, ha caído de 10 hijos por pareja en 1954 a menos de 5 en 2010 (7).

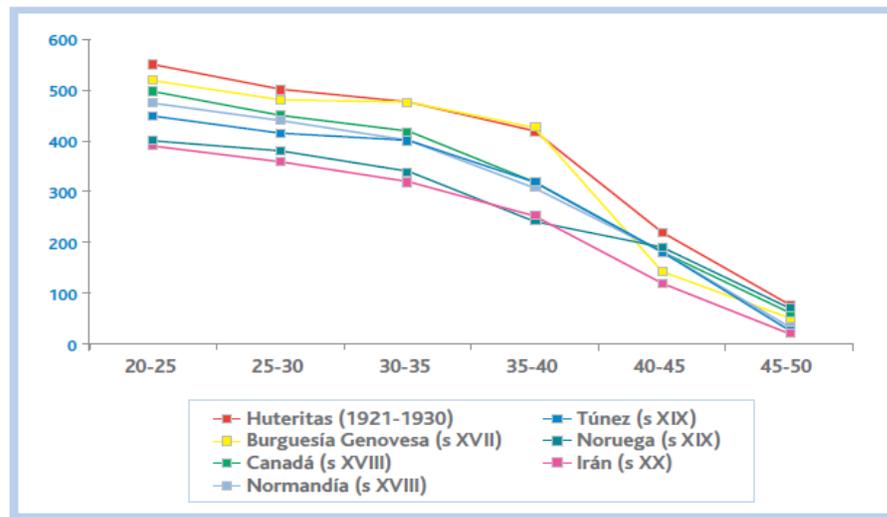


Figura 2. Fertilidad femenina en relación con la edad en 7 poblaciones sin anticoncepción (1).

Pero quizás el motivo más importante de la variabilidad en las tasas de esterilidad publicadas se deba a la falta de uniformidad para definir a una pareja como estéril. La ESHRE realiza las siguientes recomendaciones en cuanto a terminología (8):

- ✓ Fertilidad: capacidad para conseguir un embarazo tras un año de exposición regular al coito.
- ✓ Esterilidad: incapacidad de la pareja para conseguir un embarazo tras un año de exposición regular al coito.
- ✓ Subfertilidad: capacidad para conseguir embarazo sin ayuda médica pero en un periodo superior a un año.
- ✓ Fecundabilidad: probabilidad de conseguir un embarazo durante un ciclo menstrual.
- ✓ Fecundidad: capacidad para conseguir un feto vivo y viable en un ciclo menstrual con exposición al coito.
- ✓ Esterilidad primaria: nunca se ha conseguido un embarazo sin tratamiento.

Introducción

- ✓ Esterilidad secundaria: si tras una gestación conseguida sin tratamiento transcurren más de 12 meses sin conseguir un nuevo embarazo.

En el año 2004, Habbema *et al* publican simultáneamente en unas de las revistas de mayor factor impacto en Reproducción (*Human Reproduction* y *Fertility and Sterility*) una llamada a todos los profesionales de este campo con el objetivo de unificar terminologías y evitar confusiones (9), (10), (11).

La incidencia global de esterilidad ha cambiado poco a lo largo de los años, aunque exista la sensación colectiva de que la capacidad de fecundidad está descendiendo. Esta sensación está penetrando en la sociedad actual debido a cambios, en las últimas décadas, entre los que conviene destacar por un lado, cambios sociales, como la creciente presencia de las mujeres en la actividad laboral, de manera particular en España, donde la sociedad en su conjunto, y sobre todo su mitad femenina, han vivido un acelerado y profundo proceso de transformación en las últimas décadas. Esto hace que exista un mayor interés por parte de la mujer en la educación y carrera profesional. Así, mientras en 1977 apenas un 5% de las mujeres entre 20 y 34 años tenía estudios superiores, en el 2001 este porcentaje alcanzaba el 35%. Actualmente, según el Instituto Nacional de Estadística (INE) en el curso académico 2010-2011 un 58% de los licenciados universitarios eran mujeres (12).

En consecuencia, paulatinamente, la media de edad de las mujeres en el momento de la maternidad en España se está retrasando. En el 2005, la edad media de la mujer española al nacimiento del primer hijo fue de 29,3 años y en 2009 de 31 años (12). No existe duda alguna sobre la influencia de la edad materna en las tasas de fertilidad.

La prevalencia de la esterilidad no parece haber ido aumentando con el paso del tiempo, pero sí lo ha hecho la demanda de las TRA, según indican los registros europeos (www.esrhe.com) y nacionales (www.nuevosefertilidad.com). Esto puede deberse a que los profesionales son más conscientes de la importancia de la esterilidad y están mejor formados para evaluar y

tratar sus causas y los medios de comunicación se hacen eco de estos avances y mejoras en el campo de la reproducción humana.

Todos estos factores hacen que la esterilidad se haya hecho más notoria y más aceptada socialmente y que las parejas con dificultades para concebir cada vez estén más dispuestas a solicitar un diagnóstico y tratamiento adecuado (13).

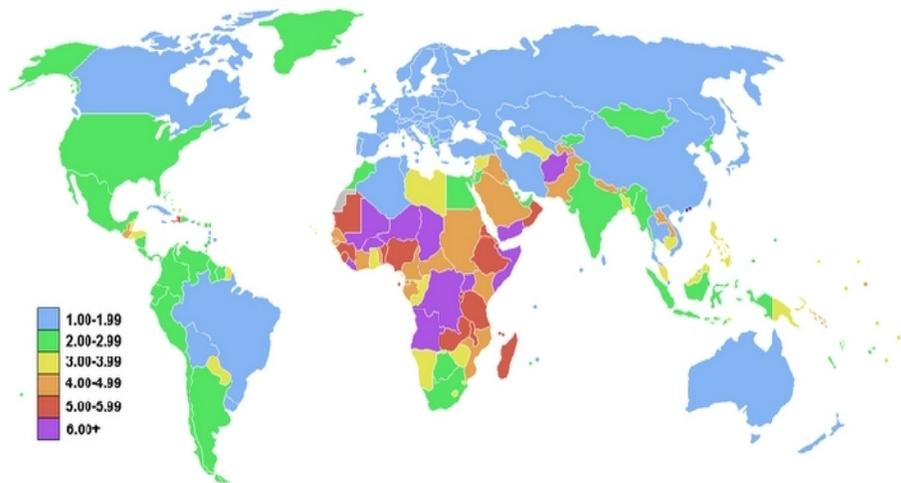


Figura 3. Número de hijos por mujer.

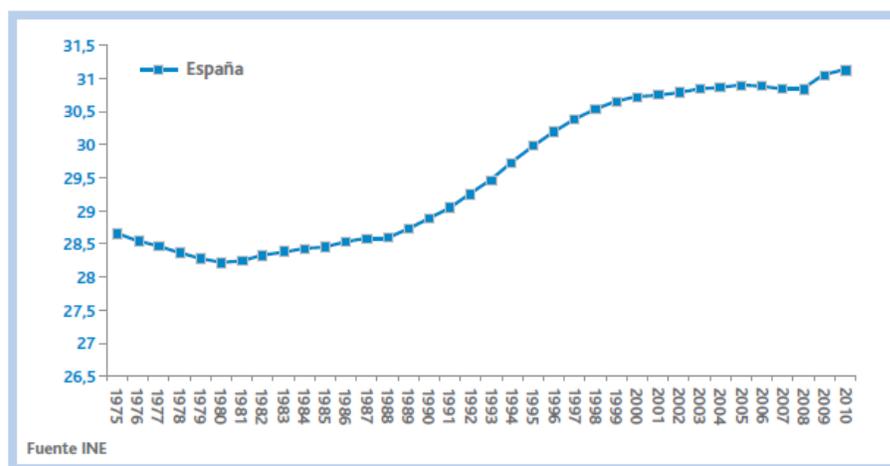


Figura 4. Edad media de la maternidad en España. INE.

2. ESTUDIO BÁSICO DE LA PAREJA ESTÉRIL

Se calcula que unas 600.000 parejas españolas sufren problemas de fertilidad y una de cada 1.000 deberá recurrir a algún método de reproducción asistida para poder concebir un hijo (14). Desde el punto de vista médico, la dificultad para conseguir gestación debe considerarse como un proceso patológico, pues supone una pérdida en el bienestar psíquico de la pareja, componente fundamental de la salud (15).

Si podemos conseguir embarazos, mediante distintas intervenciones, ante una pareja estéril ¿Cuál es la primera opción que deberíamos ofrecer? Actitud expectante, cirugía, tratamiento médico, coito dirigido, inseminación intrauterina conyugal (IAC), fecundación *in vitro* (FIV)... Esto va a depender de las características de la pareja (16), (17). Por ello, el primer paso fundamental en este proceso es el diagnóstico de la pareja estéril. Las causas de la esterilidad pueden ser múltiples, y con cierta frecuencia son mixtas (masculinas y femeninas) (18).

Debe de investigarse simultáneamente a los dos miembros de la pareja. No es infrecuente que durante el estudio se descubran otras patologías de las que la esterilidad es sólo una de sus manifestaciones clínicas (endocrinopatías, tumores, endometriosis, alteraciones cromosómicas, etc...). Por tanto, aunque la posibilidad de conseguir un embarazo es el principal objetivo del estudio, no es el único beneficio que de él se puede obtener.

Este estudio básico engloba:

- ✓ Anamnesis en ambos miembros de la pareja
- ✓ Exploración ginecológica a la mujer
- ✓ Evaluación tubárica
- ✓ Seminograma al varón.

En la entrevista inicial con anamnesis y exploración física debería responderse a las siguientes cuestiones: ¿Existe algún factor que contraindique el embarazo? ¿Hay algún factor que pueda ser corregido para favorecer la consecución de embarazo y su adecuado desarrollo? ¿Las relaciones sexuales son normales? ¿Hay alguna anomalía genital femenina o masculina? ¿Qué impacto tiene en la relación de pareja la esterilidad por la que consultan? ¿Hay algún factor sospechoso de ser causante de la esterilidad?

Debe determinarse el índice de masa corporal (IMC) y posible sobrepeso para aconsejar programas de adelgazamiento. Realizar medida de presión arterial y analítica general con serologías para investigar inmunización frente a rubéola, toxoplasma, hepatitis B y C y VIH. A continuación se realizará exploración ginecológica completa con citología cervical, cultivo endocervical para *Chlamydia*s y ecografía transvaginal.

2.1. CAUSAS DE ESTERILIDAD EN LA MUJER

Problemas ovulatorios

La ovulación es un requisito imprescindible para la concepción y por ello debe investigarse siempre en el estudio de una pareja estéril. Aproximadamente, los desórdenes ovulatorios supondrían hasta un 15-25% de las causas de esterilidad (19).

Una historia de ciclos menstruales regulares (24-35 días) se correspondería con una correcta ovulación en un 97% de los casos, por lo que una historia de alteraciones menstruales es fuertemente predictiva de anovulación. La confirmación de un adecuado estado ovulatorio es difícil por la existencia de gran variabilidad y falsos negativos, no existiendo ninguna prueba definitiva salvo la consecución de embarazo. Por ello, gráficos de medida de temperatura basal, pruebas de ovulación que determinan picos de hormona lúteoestimulante (LH) en orina, niveles séricos de progesterona en fase lútea media, visualización de cuerpo lúteo por ecografía, así como la biopsia endometrial no deberían formar parte del estudio básico de una

Introducción

pareja estéril. En mujeres con desórdenes ovulatorios y ciclos irregulares es necesario descartar patología: deben determinarse niveles de prolactina y tirotropina (TSH) en patología hipofisaria, hormona folículo-estimulante (FSH) y LH para identificar hipogonadismos hipo o hipergonadotropos, así como, criterios diagnósticos de Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP), 17-hidroxi-progesterona en hiperplasia suprarrenal, dehidroepiandrosterona- sulfato y testosterona en hirsutismo.

Hay controversia respecto a la prevalencia e importancia de los defectos de fase lútea y tampoco hay evidencia sobre la efectividad de la terapia realizada con progesterona, por lo que los defectos de la fase lútea deberían manejarse como una esterilidad de causa desconocida, evitando a las pacientes la extracción de muestra sanguínea en la segunda fase del ciclo.

Reserva ovárica

En mujeres de más de 35 años debería investigarse la reserva ovárica y realizar un asesoramiento al respecto (20). La determinación basal de FSH y estradiol en día 3 de ciclo no presenta una adecuada sensibilidad para predecir resultados (FSH en día 3 superiores a 15 mUI/mL son patológicos y se relacionan con un mal pronóstico reproductivo; valores menores de 10 mUI/mL en día 3 son normales, sobre todo si se asocian a estradiol menor de 50 pg/mL; valores entre 10 y 15 mUI/mL de FSH en día 3 son intermedios y reflejan la influencia de la edad en la fecundidad). Existen otras pruebas bioquímicas, como la inhibina B, hormona antimulleriana (AMH), pruebas dinámicas como la del clomifeno, el EFFORT (*exogenous FSH ovarian reserve test*), GAST (*gonadotropin agonist stimulation test*), estudios morfométricos (volumen ovárico, recuento de folículos antrales, flujo sanguíneo del estroma ovárico), e incluso procedimientos quirúrgicos (biopsia ovárica). Debido a la gran variabilidad individual en el deterioro de dicha dotación folicular como consecuencia de la edad, provoca una incertidumbre clínica en la respuesta individual a tales pruebas, y se cuestiona su potencial predictivo.

En la Unidad de Reproducción de nuestro centro valores de FSH superiores a 10 mUI/mL en día 3 o estradiol superior a 65 pg/mL y/o un recuento de folículos antrales (RFA) inferior a cinco por ovario mediante ecografía vaginal en la primera visita, son indicación de determinación analítica de AMH. El valor de la AMH inferior a 1 ng/mL excluye la realización de TRA en nuestra Comunidad Autónoma en el Sistema Público de Salud, por considerar escasas las posibilidades de éxito.

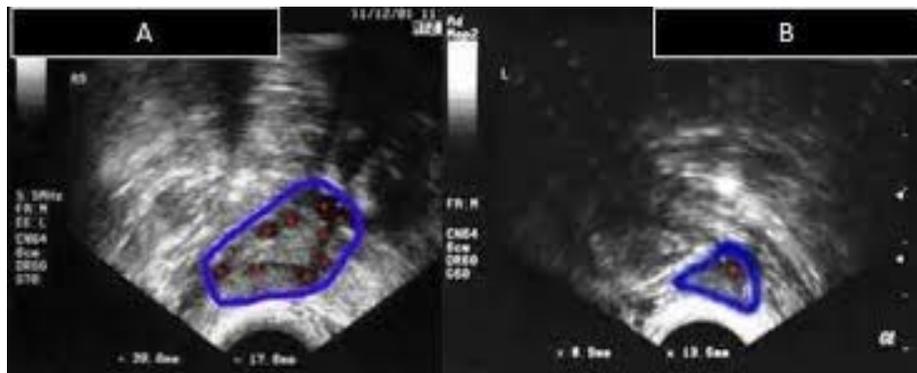


Figura 5. Recuento de folículos antrales y volumen ovárico

Endometriosis

La dismenorrea, sobre todo si tiene características de secundaria, progresiva y asimétrica, es el síntoma asociado con más frecuencia a esta patología. La dispareunia profunda y el *spotting* premenstrual, así como la existencia de nodulaciones dolorosas en fondo de saco vaginales y la asimetría de ligamentos úterosacos también podría hacernos pensar en endometriosis. Pero la principal sospecha de endometriosis surge de la observación de formaciones anexiales con características ecográficas mixtas.



Figura 6. Quiste endometriósico: ecografía y pieza de ooforectomía.

Dado que los tratamientos médicos en endometriosis leves no mejoran la fertilidad, en una paciente estéril con sospecha de endometriosis, puede realizarse una laparoscopia para confirmar el diagnóstico y valorar adecuadamente la extensión de ésta. Este mismo acto quirúrgico debe utilizarse para investigar la permeabilidad tubárica, plantear posibles quistectomías de endometriomas y cauterizar lesiones endometriósicas menores (21).



Figura 7. Implantes endometriósicos en ovario (izquierda) y peritoneo (derecha).

Enfermedad pélvica inflamatoria

La existencia de promiscuidad sexual, inserción de dispositivos intrauterinos, cirugía pélvica complicada e historia de dolor abdominal crónico con episodios febriles, incrementan el riesgo de una enfermedad inflamatoria pélvica crónica. La exploración con frecuencia es normal, aunque en ocasiones se observan masas anexiales o cervicitis clínica evidente. En todos estos casos, deberíamos sospechar la posibilidad de un factor tuboperitoneal que dificulte la posibilidad de un embarazo.

Para un correcto diagnóstico de las patologías mencionadas debemos estudiar los siguientes factores:

Factor tuboperitoneal

Las obstrucciones parciales o totales de las trompas de Falopio o las adherencias periováricas son, de forma aislada o en combinación con otros problemas de fertilidad, responsables de aproximadamente el 30% de las causas de esterilidad (22). Su estudio se realiza tradicionalmente mediante histerosalpingografía (HSG) utilizando contrastes radiológicos, cromoscopia con colorantes como el azul de Evans o el índigo de carmín en el curso de una laparoscopia, y recientemente mediante histerosonosalpingografía mediante la valoración de flujos a través de trompas o líquido libre en cavidad, o bien utilizando contrastes ecográficos. Enfermedades de transmisión sexual, cirugía pélvica o abdominal, peritonitis o endometriosis son las principales causas de factores tuboperitoneales causantes de esterilidad. En los casos en que por alguna razón se decida iniciar tratamiento de la esterilidad con técnicas de fecundación *in vitro*, el factor tubárico puede quedar sin ser valorado.

La HSG está considerada como la forma menos invasiva y con mejor coste-efectividad para evaluar el estado tubárico. Igualmente permite la evaluación de la cavidad uterina, así como la sospecha de adherencias peritoneales cuando la difusión de contraste a este nivel está

Introducción

retrasada o cuando se realiza de forma desigual. El momento adecuado de realizarla es la primera fase del ciclo menstrual antes de la ovulación para evitar una irradiación inadvertida en un embarazo incipiente, y previamente, deberíamos haber investigado la posibilidad de una infección asintomática frente a *Chlamydia*s (23). En caso de no haberse realizado un despistaje de dicha infección, debería administrarse antibioterapia profiláctica.

Los falsos positivos de la HSG para la obstrucción tubárica proximal son del 15%. Su sensibilidad es del 65% y su especificidad del 83% aproximadamente, siendo poco precisa para detectar adherencias peritubáricas y endometriosis peritoneal sin obstrucción de trompas (24).

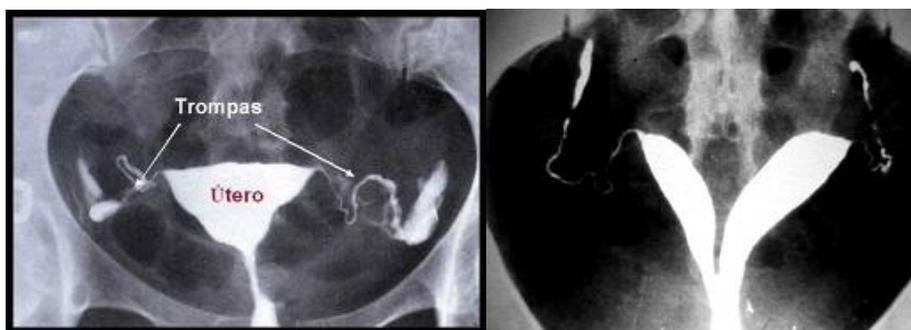


Figura 8. HSG con útero normal y trompas permeables (izquierda). Útero didelfo con trompas permeables (derecha).

La histerosonografía y la histerosonosalingografía combinan el estudio de la cavidad uterina con la valoración de la permeabilidad tubárica tras utilizar suero fisiológico estéril o medios salinos. El estudio de la cavidad uterina es más preciso que con la HSG y se evita la irradiación gonadal, por lo que son técnicas de gran proyección en el futuro. Su sensibilidad y especificidad son concordantes con la HSG (85,8% y 90,4% respectivamente) presentando un valor predictivo positivo del 91,2% y un valor predictivo negativo del 68,2% (22).

Factor uterino

Aunque las anomalías de la anatomía uterina no son causa frecuente de esterilidad (salvo el síndrome de Asherman), la evaluación de este factor proporciona información útil en el estudio de la mujer estéril.

La ecografía transvaginal permite realizar una adecuada valoración morfológica del útero en cualquier momento del ciclo, aunque ante la sospecha de alguna patología podría ser preferible un determinado momento del ciclo para realizarla. La HSG y la histerosonografía permiten descartar anomalías congénitas, estructurales (adherencias intrauterinas, pólipos endometriales, miomas submucosos). La histeroscopia y la laparoscopia quedarán reservadas para casos individualizados. Hay que recordar que la resonancia magnética o la ecografía vaginal consiguen un adecuado estudio del útero con menor riesgo y a menor coste (22).

Cuando los miomas afectan a la función tubárica, deforman la cavidad uterina o pudieran ser problemáticos para un posible embarazo, deberían ser extirpados mediante laparoscopia, histeroscopia o mediante cirugía convencional.

Factor endometrial

Aunque se han propuesto distintas formas de abordar el estudio del endometrio (grosor y aspecto por ecografía vaginal, Doppler, biopsia endometrial, estudio de integrinas, microscopía electrónica con visualización de pinópodos, análisis de líquido endometrial), ninguno de los métodos actuales para su valoración son predictivos ni efectivos a la hora de utilizarlos como indicadores de implantación embrionaria, debido a que la receptividad y normalidad endometrial no dependen de un parámetro aislado, sino que son la suma del correcto funcionamiento de todos los factores que son conocidos (vasculares, hormonales, morfológicos, funcionales) y otros que están aún por investigar.

Introducción

Factor cervical

Los factores cervicales son una inusual causa de esterilidad. El test postcoital carece de validez ya que no es predictor de pronóstico ni es indicador de ningún tipo de terapia. Los distintos test *in vivo* e *in vitro* para el estudio de la esterilidad de causa cervical, no tienen ninguna relevancia ya que el tratamiento para la esterilidad sin causa aparente sobrepasa la barrera cervical en su primer escalón terapéutico con la inseminación intrauterina.

Es conocido el papel clave que juega el moco cervical en la migración de los espermatozoides desde vagina a cavidad uterina, así como la importancia de las criptas cervicales como reservorio de éstos para asegurar la inseminación de los genitales internos femeninos durante un periodo mayor al postcoital. Traumatismos cervicales (conización), vaginitis o cervicitis y cualquier situación que modifique al cérvix puede tener un impacto negativo en el volumen o calidad del moco cervical, y con ello la posibilidad de concepción. La presencia de anticuerpos antiespermatozoides en el moco cervical no es habitual y su diagnóstico utilizando distintas pruebas es controvertido (25), (26) .

Otras técnicas complementarias para la evaluación del factor anatómico

Laparoscopia

La HSG es un test clasificado de categoría I según la ESRHE, posee grado de recomendación A para la exploración de la permeabilidad tubárica, pero presenta limitaciones para asegurar una normalidad tubárica y más aún para la valoración del factor tuboperitoneal.

La laparoscopia ha sido considerada como un test estándar para la función tubárica con capacidad para reducir la incidencia de esterilidad inexplicada entre un 3-10% (27), e incluso valorada como una exploración necesaria para que un diagnóstico sea correcto. Sin embargo, indicar una laparoscopia cuando los datos aportados por la HSG y la ecografía pélvica son

normales, y no existen antecedentes inflamatorios pélvicos ni de enfermedades de transmisión sexual, carece actualmente de sentido.

Aún en el caso de estar frente a una endometriosis no diagnosticada, por ser de grado I-II, la laparoscopia resultaría criticable si consideramos la controvertida utilidad de la cirugía en estos estadios iniciales de la enfermedad.

Histeroscopia

La histeroscopia es el procedimiento ideal para la evaluación de la cavidad uterina. Para la ESRHE (28), la histeroscopia no debe ser ofrecida como parte de la investigación inicial, sino que debe ser solicitada solamente para confirmar dudas diagnósticas.

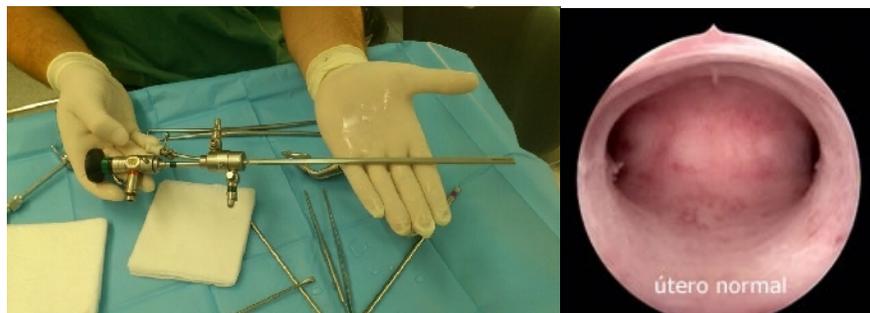


Figura 9. Histeroscopia: instrumental y visualización de la cavidad uterina.

2.2. CAUSAS DE ESTERILIDAD EN EL VARÓN

La evaluación inicial de la esterilidad masculina es sencilla y por ello la realización de un seminograma debería preceder a cualquier valoración invasiva de la mujer. Los valores de referencia del seminograma corresponden a la población fértil pero en ningún momento son valores de normalidad, ni indican fertilidad o esterilidad, pues varones por debajo de esos valores pueden conseguir gestaciones. Aproximadamente un 33% de los problemas de esterilidad son de causa masculina y otro 20% podría coexistir con otras patologías (29).

En la anamnesis del varón deberíamos identificar la existencia de embarazos previos como factor de buen pronóstico y los antecedentes de cirugía testicular o pélvica, quimioterapia, exposición a radiaciones, tóxicos, procesos inflamatorios, traumatismos testiculares, atrofas y estados obstructivos de las vías seminales como factores de mal pronóstico. La exploración andrológica es siempre aconsejable y la solicitud de un seminograma debe realizarse en la primera visita.

Seminograma

El análisis de semen nos indica el estado funcional de la secreción exocrina de las glándulas sexuales masculinas y nos orienta sobre patologías del sistema genital. Este análisis de semen debe realizarse utilizando técnicas y criterios estandarizados como los descritos por la OMS (30), y actualizados en el año 2002 por la ESRHE (31).

Se deberá tener presente a la hora de interpretar los resultados obtenidos: el tiempo de abstinencia, la obtención de todo el eyaculado, el método de recogida y las condiciones y demora en el transporte del semen hasta el laboratorio.

Los espermatozoides se acumulan en el epidídimo una vez que han sido liberados a la luz de los túbulos seminíferos. Cuando el contenido del epidídimo supera la capacidad del mismo, los espermatozoides pasan a la uretra para ser eliminados con la orina (32), (33). La viabilidad del espermatozoide y de su cromatina se pueden ver afectadas por mayores tiempos de abstinencia sexual, si existe algún trastorno funcional en el epidídimo. Por ello es importante conocer el tiempo transcurrido desde la última actividad sexual, recomendándose el análisis de semen tras un período de abstinencia sexual de 2 a 5 días.

Sin embargo, también es importante investigar el período de abstinencia sexual desde la penúltima eyaculación, debido a que el contenido del epidídimo no se vacía por completo tras una eyaculación (32), (34).

Los parámetros básicos a determinar en un análisis de semen deben ser: examen macroscópico (licuefacción, aspecto, volumen, viscosidad) y microscópico (concentración de espermatozoides y otras células, movilidad, vitalidad y morfología espermática, presencia de aglutinaciones y detección de anticuerpos antiespermatozoides unidos a la superficie espermática). Los límites inferiores de referencia han sido actualizados por la OMS en 2010 (35).

La gran variación biológica que existe en los parámetros seminales, obliga a que para una evaluación inicial de la función testicular sean necesarias dos muestras de semen que difieran entre 1 y 3 meses.

Cuando vaya a realizarse una TRA o simplemente en la fase diagnóstica del estudio de la pareja, se debe asociar al seminograma basal un test de capacitación espermática con recuperación y recuento de espermatozoides móviles (REM).

Introducción

	1999, 4 ^a edición ³	2010, 5 ^a edición ⁴
	Valor de referencia	Límite inferior de referencia, LRL
Licuefacción	Total a los 60 min	Total a los 60 min
pH	7,2-7,8	≥7,2
volumen	2,0 mL	1,5 mL (1,4-1,7)
Concentración espermática	20 x 10 ⁶ /mL	15 x 10 ⁶ /mL (12-15)
Concentración total	40 x 10 ⁶	39 x 10 ⁶ (33-46)
Motilidad total (progresivos + no progresivos)	No detallada	40% (38-42)
Motilidad progresiva	50%	32% (31-34)
Viabilidad	75%	58% (55-63)
Formas normales	15%	4% (3-4)
Leucocitos	< 1 x 10 ⁶ /mL	< 1 x 10 ⁶ /mL
Mar test	< 50 % esp. unidos a partículas	< 50 % esp. unidos a partículas
"Immunobeads"	< 50 % esp. unidos a partículas	< 50 % esp. unidos a partículas

Tabla 1. Valores de referencia en seminogramas según la OMS (1999 y2010). Entre paréntesis se muestra el intervalo de confianza al 95%. OMS (35).

En función del resultado obtenido en el seminograma se distinguen las patologías que se describen a continuación:

- Aspermia: ausencia de semen (o eyaculación retrógrada).
- Astenozoospermia: porcentaje de espermatozoides móviles progresivos por debajo del límite inferior de referencia.
- Astenoteratozoospermia: porcentaje de espermatozoides móviles progresivos y morfológicamente normales por debajo del límite inferior de referencia.
- Azoospermia: ausencia de espermatozoides en el eyaculado, definido como el límite inferior de cuantificación por el método de conteo utilizado.
- Criptoospermia: ausencia de espermatozoides en la muestra en fresco y presencia en el botón celular tras centrifugado de la muestra.
- Hemospermia: presencia de eritrocitos en el eyaculado (hematospermia).
- Leucospermia: presencia de leucocitos en el eyaculado por encima del valor umbral (leucocitospermia, piospermia).

- Necrozoospermia: bajo porcentaje de espermatozoides vivos y alto porcentaje de espermatozoides inmóviles en el eyaculado.
- Normozoospermia: número total de espermatozoides (o concentración), porcentaje de espermatozoides móviles progresivos y espermatozoides con morfología normal igual o por encima del límite inferior de referencia.
- Oligoastenozoospermia: número total de espermatozoides (o concentración) y porcentaje de espermatozoides móviles progresivos por debajo del límite inferior de referencia.
- Oligoastenoteratozoospermia: número total de espermatozoides (o concentración), porcentaje de espermatozoides móviles progresivos y espermatozoides con morfología normal por debajo del límite inferior de referencia.
- Oligoteratozoospermia: número total de espermatozoides (o concentración) y porcentaje de espermatozoides con morfología normal por debajo del límite inferior de referencia.
- Oligozoospermia: número total de espermatozoides (o concentración) por debajo del límite inferior de referencia.
- Teratozoospermia: porcentaje de espermatozoides morfológicamente normales por debajo del límite inferior de referencia.

Existen, además del análisis del seminograma, otras pruebas para evaluar la calidad seminal:

Pruebas funcionales: *HOST* test

El estudio de la membrana plasmática del espermatozoide mediante choque hipoosmótico ha sido usado como test funcional para valorar su potencial fertilizante; aunque existen también suficientes trabajos que no han demostrado tal correlación (36).

Su utilidad se reduce a la de seleccionar espermatozoides viables para Microinyección Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI) en casos de astenozoospermia severa.

Introducción

Estudios hormonales plasmáticos

A pesar de que los niveles plasmáticos de FSH guardan estrecha correlación con el número de espermatogonias (un número bajo de éstas se asocia con niveles elevados de FSH), su determinación no nos aporta información útil sobre la normalidad de la espermatogénesis, ya que niveles normales de FSH podrían coexistir con bloqueos completos en los estadios de espermatocito o de espermátide (37).

Estudios genéticos

En función de los factores de riesgo detectados o diagnosticados antes, durante o después de la realización de una TRA, es importante informar y debatir adecuadamente con la pareja las implicaciones del tratamiento. El consejo genético es obligado en parejas con anomalías genéticas detectadas y en pacientes que posean potencial de heredar esta anomalía, y debe ofrecerse en los casos de factor masculino severo que precisen ICSI. Ninguna ICSI por factor masculino severo debe llevarse a cabo sin conocer el cariotipo masculino (28).

Cuando un hombre tiene anomalías estructurales en los conductos deferentes es importante estudiar las posibles mutaciones de los genes de la fibrosis quística, y si se detectan en el varón se deben estudiar también en la mujer.

Las microdelecciones del cromosoma Y son la segunda causa genética más frecuente de fallo en la espermatogénesis, después del síndrome de Klinefelter (38). Existe evidencia de que ciertos genes localizados en la región eucromática del brazo largo del cromosoma Y juegan un papel esencial en la espermatogénesis, y de que microdelecciones en estas regiones (conocidas como AZFa, AFFb, AZFc) pueden estar relacionadas con azoospermias y oligozoospermias severas (39). En la actualidad no existen criterios absolutos para indicar qué pacientes son candidatos al análisis molecular, pues tanto estos hombres como sus hijos varones, probablemente no tengan ninguna anomalía fenotípica (salvo este defecto en la

espermatogénesis) y ya que el coste y las limitaciones de la técnica son evidentes, se debe valorar la conveniencia de este estudio en cada pareja.

Estudio de fragmentación del DNA

El índice de fragmentación del DNA espermático es considerado como buen predictor de fertilidad, habiéndose comprobado relación directa entre el incremento en la fragmentación de DNA y el empobrecimiento de la calidad seminal (40). Evaluar este índice antes de comenzar una TRA podría ser de una enorme importancia ya que no sólo evitaría gastos, sino también conflictos emocionales consecuentes a intentos fallidos.

Aunque todavía se desconoce la medida en que la fragmentación afectaría al índice de fertilización o desarrollo embrionario, los conocimientos actuales parecen otorgarle un papel etiológico importante en los abortos de repetición (41).

Biopsia testicular

Es el mejor procedimiento para conocer el diagnóstico histológico y para encontrar espermatozoides en situaciones límites (alrededor del 60% en pacientes con azoospermia obstructiva) (42). Debe realizarse siempre en condiciones que permitan criopreservar los espermatozoides que pudieran obtenerse, para la realización posterior de un ciclo de ICSI.

Estudios citogenéticos en células germinales

Los estudios citogenéticos meióticos empleados para detectar anomalías exclusivas de la línea germinal, han permitido constatarlas entre el 6-17,5% de los pacientes con seminogramas patológicos y cariotipo somático normal (43). Como estos pacientes son candidatos a ICSI,

Introducción

esta tecnología permitiría detectar a aquellos que poseen alto riesgo cromosómico y ofrecerles consejo genético o diagnóstico preimplantacional (DGP) (44).

La aplicación de técnicas de hibridación *in situ* con sondas DNA fluorescente (FISH) específicas en cabezas espermáticas descondensadas, tiene el inconveniente de que sólo permiten analizar un escaso número de cromosomas en un determinado espermatozoide y que en casos de oligoastenozoospermia severa su realización es difícil por la baja concentración espermática.

2.3. MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA EN EL DIAGNÓSTICO DE ESTERILIDAD.

En el estudio de la pareja estéril es importante señalar que la Medicina Basada en Evidencia y el incremento de los logros terapéuticos, han conducido a aceptar un principio diagnóstico insoslayable: **“mientras no se demuestra consistentemente que el tratamiento de las alteraciones que diagnostica una prueba, incrementa las tasas de embarazo más que un placebo, el valor de la prueba debe permanecer como no probado y no se debe incluir en ningún protocolo de estudio”**. Así, el *Royal College of Obstetricians and Gynecologists* (RCOG) (45) y la ESHRE (46) estructuran hoy en día el estudio de la pareja en tres categorías:

1ª.- Pruebas diagnósticas que objetivan alteraciones cuya corrección se asocia de forma significativa a tasas superiores de gestación:

- ✓ Gameto femenino-ovulación: mediante la determinación de progesterona plasmática en fase lútea media. Imprescindible solicitar en fase folicular precoz FSH, LH y 17- β -estradiol en mujeres mayores de 35 años o con ciclos irregulares. Imprescindible solicitar prolactina y TSH si existe sospecha de anovulación o ciclos irregulares.
- ✓ Permeabilidad tubárica: mediante HSG, histerosonosalpingografía y/o laparoscopia.
- ✓ Gameto masculino: mediante la realización de un seminograma (preferiblemente asociado a un test de capacitación espermática - REM).

2ª.- Pruebas diagnósticas que objetivan alteraciones cuya corrección no dilucida de forma consistente tasas superiores de gestación: Test de penetración en moco cervical u ovocitos de hamster, histeroscopia rutinaria.

Introducción

3ª.- Pruebas diagnósticas que objetivan alteraciones cuya corrección no se asocia a tasas superiores de gestación (y por tanto son obsoletas y no deben emplearse):

Temperatura basal, Test postcoital, Biopsia endometrial, Faloscopia.

El estudio básico de esterilidad debe fundamentarse en una estrategia diagnóstica simplificada, basada en investigaciones contrastadas. Todo ello redundará en la reducción significativa de los costes y del tiempo que va desde el diagnóstico a la consecución del embarazo, ya que los tratamientos de reproducción cada vez son más eficaces (47).

3. TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

3.1. HISTORIA

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

Ya en el año 1350 antes de Cristo, los egipcios sentían curiosidad por los problemas de esterilidad, y dejaban testimonio de ello en los bajorrelieves que aún hoy se conservan en el templo de Kom Ombo. Aristóteles (384-322 a.C.) empleó gran parte de su tiempo estudiando el proceso de reproducción (*Historia Animalium*) y hasta en la India se han encontrado textos metafísicos sobre la naturaleza de la reproducción humana (100-300 d.C). También descubrimos referencias al problema de la esterilidad en tratados de Hipócrates, Galeno, Avicena...(48)

Harvey (1578-1657) nos dejó un tratado con sus conclusiones, *De generatione animalium*, y hasta el siglo XVII, con Antonio Van Leeuwenhoek, no aparecen estudios rigurosos de la fertilidad. Hasta entonces, prácticamente se basaban en supersticiones y observaciones casuales, pero con Van Leeuwenhoek (1632-1723), uno de los primeros microscopistas y su descubrimiento del semen humano, se inicia la exploración biológica de la fertilidad. Este investigador descubrió, mientras observaba el semen de un hombre con gonorrea “*una multitud de animáculos vivos, progresando con un movimiento serpentiforme de la cola y nadando a modo de una anguila*”. Existían 2 teorías, según se concediera más importancia al

Introducción

huevo (ovistas) o a los espermatozoides (espermatistas). Prevalcían las teorías espermatistas y así, el vocablo “espermatozoide” proviene del griego “*sperien*”, que significa sembrar.

Ya en 1555, Vesalius había descrito los folículos ováricos y el cuerpo lúteo y posteriormente sus discípulos describieron las trompas de Falopio. En 1667, Stensen propone que en los ovarios se sitúan los ovocitos y Regnier de Graaf describe los folículos de Graaf.

En Italia, Lazaro Spallanzani, en 1779, muestra que el líquido seminal es esencial para la fecundación y obtiene renacuajos poniendo en contacto ovocitos de rana con semen de anfibio, posiblemente el primer acercamiento de la historia a la fecundación *in vitro* (48).

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

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

Lo que no nos aclara la historia es la procedencia del semen, si del Rey (Inseminación Artificial Conyugal, IAC) o de un amigo y fiel cortesano: Don Beltrán de la Cueva (Inseminación Artificial con semen de donante, IAD). Lo cierto es que la Reina tuvo 2 embarazos, uno resultó en el nacimiento de la Infanta Juana (1462) y el otro en aborto. Años después la Reina, animada por su propio esposo, tuvo un amante del cual nacieron dos hijos más. Todas estas circunstancias fueron hábilmente aprovechadas por los enemigos de la corte para dudar de la paternidad de la Infanta Doña Juana a la que apodaron “La Beltraneja”.



Figura 10. Enrique IV de Castilla y Juana "La Beltraneja".

En el Renacimiento surgen varios tratados acerca de la esterilidad, como el *Libro del Arte de las comadres o madrinas*, de Damián Carbón, (con un libro de instrucciones para matronas, que sugiere que las mujeres estériles pedían consejo a las matronas, no a los médicos), el *Tratado de la Esterilidad de los hombres y mujeres*, de Lobera de Ávila (donde se describen pruebas diagnósticas empíricas o medidas terapéuticas como el Trendelenburg para concebir), el libro *De las pasiones de la madre*, de López Villalobos o el tercer libro de *De Mullerium*, de Luis Mercado, donde se describen los conocimientos de la época acerca de la esterilidad (49).

Posteriormente, y ya en el resto del mundo, es en 1794, cuando John Hunter relaciona las gestaciones múltiples con 2 o más cuerpos lúteos (se desarrolla el conocimiento de la fisiología ovárica) y publica estudios para la inseminación artificial (la primera documentada). Depositó semen en la cavidad vaginal de una mujer cuyo marido tenía hipospadias (50). Su casa de dos fachadas en Leicester Square cuya fachada principal atendía a los ricos clientes durante el día y la fachada trasera daba a un callejón donde los resurreccionistas entregaban

Introducción

los cadáveres para su escuela de anatomía inspiró a Robert Louis Stevenson a la hora de escribir *El extraño caso del Dr. Jekyll y Mr. Hyde*.

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

En 1962, Cohen publica la primera revisión titulada “Inseminación Intrauterina” (51).

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

El primer artículo de FIV en humanos fue escrito por Edwards *et al.* en 1965 (52), describiendo los cambios en los ovocitos y es el 25 de Julio de 1978, cuando nace Louis Brown y se describe el primer nacimiento humano tras una FIV (53), cuando, para muchos especialistas, comienza todo:



Figura 11. Patrick Steptoe y Robert Edwards.

Sus padres, Lesley y John Brown, habían intentado tener descendencia durante nueve años, pero Lesley, con 30 años, tenía las trompas obstruidas. Entonces solicitaron consejo a Patrick Steptoe, ginecólogo del Hospital General de Oldham y pionero en la técnica de la laparoscopia, y a Robert Edwards, fisiólogo de Cambridge, que llevaban investigando en el Reino Unido soluciones alternativas a la concepción desde mediados de los 60. La mayor parte de sus investigaciones se realizó de manera oculta, pues fueron duramente criticados por falta de ética y moralidad por gran parte de la comunidad científica. Actualmente, más de 5 millones de niños de niños en todo el mundo han nacido gracias a esta técnica (unos 250.000 por año). Robert Edwards recibió por su trabajo el Premio Nobel de Medicina en 2010 (Steptoe falleció en 1988 y este galardón no se entrega a título póstumo).



Figura 12. Publicación del nacimiento de Louise Brown en 1978.

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

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

Introducción

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

En 1986 Chen anuncia el primer éxito de una FIV con embriones congelados y empiezan a usarse las técnicas GIFT (transferencia intratubárica de gametos, los gametos se transfieren directamente a las trompas de Falopio de la paciente) y ZIFT (transferencia intratubárica del cigoto), hoy prácticamente en desuso porque no aumentan las tasas de gestación significativamente con respecto a la FIV convencional (54).

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

En 1989, el DGP se utiliza por primera vez para detectar enfermedades hereditarias y en 1992 surge la técnica de ICSI (55).

En 1997 aparecen técnicas de transferencia citoplasmática (el núcleo del ovocito materno se transfiere al óvulo de una donante) (56).

Todos estos avances siguen mostrando que el reto de la Reproducción Humana sigue sin solucionarse. Hoy, además de utilizar estas técnicas para ayudar a parejas con problemas de esterilidad, se ha ampliado su utilidad para parejas con enfermedades genéticas, y esto plantea nuevas situaciones éticas y legales en la práctica médica que en muchas ocasiones dificultan los avances en la Medicina de la Reproducción (57).

3.2. INSEMINACIÓN ARTIFICIAL

Inseminación Artificial con semen de Cónyuge (IAC)

Existe una prolija literatura científica y numerosas investigaciones en el campo de la Reproducción Asistida. La gran mayoría tienen por objeto actualmente la FIV/ICSI, los fallos de implantación y sobre todo la nueva era de la genómica y proteómica embrionaria y endometrial. Todo esto parece haber relegado a la inseminación artificial a un segundo plano, hasta el punto de que algunas terminologías no la incluyen siquiera como TRA (58).

Pese a todo, la IA constituye hoy en día la primera herramienta terapéutica en muchos casos de esterilidad. A pesar del gran avance de la FIV con sus distintas modalidades en las tres últimas décadas, la IA sigue siendo una buena opción en términos de coste y eficacia.

La inseminación artificial conyugal (IAC) consiste en el depósito instrumental de semen del cónyuge, procesado en el laboratorio con técnicas encaminadas a mejorar su calidad, en el aparato genital femenino, preferentemente en la cavidad uterina. Hay suficiente nivel de evidencia para indicar la IAC, cuando una pareja no consigue la gestación mediante relaciones sexuales espontáneas o con coito programado, después de 12-24 meses (RCOG, ESHRE, ASMR, OMS y FIGO), ya que esta aumenta las probabilidades de embarazo frente a la actitud expectante (59).

Antes de llevar a cabo una IAC es necesario realizar:

- ✓ Seminograma y recuperación de espermatozoides móviles (REM).
- ✓ Exploración ginecológica completa y ecografía transvaginal.
- ✓ Confirmación de permeabilidad tubárica.
- ✓ Determinaciones hormonales en día 3º del ciclo (FSH, LH y estradiol)
- ✓ Serología de ambos cónyuges (sífilis, VIH, hepatitis B y C).

Introducción

Indicaciones de la IAC

- ✓ Esterilidad de origen masculino (leve-moderada): siempre que el REM sea al menos de 5-6 millones y no exista una alteración severa en la morfología.
- ✓ Incapacidad de depositar semen en la vagina (impotencia psicógena u orgánica, hipospadias severo, eyaculación retrógrada y disfunción vaginal). En las patologías psicógenas se realizarán inseminaciones tras el fracaso de la terapia psicológica.
- ✓ Esterilidad de origen femenino: disfunción ovárica, factor uterino, factor cervical, endometriosis leve (grado I-II).
- ✓ Esterilidad de origen desconocido (EOD). Existe evidencia suficiente para señalar que cuanto mayor sea el intervalo de años de esta esterilidad, la probabilidad de gestación disminuye significativamente.

Múltiples estudios, metaanálisis y revisiones publicadas por la Biblioteca Cochrane apoyan la inseminación artificial con semen conyugal en las indicaciones antes descritas (60). Varias publicaciones describen diferencias significativas en las tasas de gestación por ciclo cuando se compara la IAC con el coito programado, tanto en ciclos naturales (OR:2,5; IC95%: 1,6-3,9) (61-63), como en ciclos estimulados (OR:2,37; IC95%: 1,43-3,9) (64), (OR:2,2; IC95%: 1,4-3,6) (61), (OR:3,3; IC95%:1,2-9,4) (65).

Factores pronósticos

Los diversos estudios publicados sobre las factores que influyen positiva o negativamente sobre los resultados de la IAC, coinciden en señalar como factores de mal pronóstico: la edad de la mujer (más de 38 años), la reserva ovárica disminuida, la presencia de factor tubárico o antecedente de cirugía pélvica, la endometriosis, la calidad espermática, la duración de la infertilidad (más de 6 años) y el número de ciclos de tratamiento (más de 4).

Se describen como factores de buen pronóstico: la ovulación multifolicular, la estimulación ovárica controlada, el factor cervical y la mejora de la calidad espermática mediante las técnicas de preparación seminal (66).

Número de ciclos a realizar

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

En los estudios publicados, la mayoría de los embarazos que se obtienen mediante la IAC se consiguen en los cuatro primeros ciclos de tratamiento, por lo que existe evidencia suficiente para señalar que las tasas de gestación disminuyen significativamente a partir del 4º ciclo de tratamiento (67), (68). Sin embargo, otros autores han comunicado unas tasas de embarazo estables hasta el 6º ciclo (69).

Protocolo de tratamiento

Debido a la tendencia actual a reducir el número de gestaciones múltiples en los programas de reproducción asistida, la realización de IA en ciclo espontáneo está cobrando relevancia en la práctica clínica. Pero existe evidencia científica para justificar de forma rutinaria la estimulación ovárica controlada asociada a la IAC en el tratamiento de las indicaciones descritas (61), (64), (65), (70). Aunque en la infertilidad masculina no se ha demostrado un aumento estadísticamente significativo de las posibilidades de gestación cuando asociamos IAC + estimulación ovárica controlada (OR:1,79; IC95%: 0,98-3,25) (61), (71), también en esta indicación se recomienda asociar la estimulación ovárica, porque se asocia a una tendencia a aumentar las tasas de embarazo, mientras que el riesgo de gestación múltiple inherente a la estimulación no se eleva de forma significativa con una buena práctica clínica. El objetivo ideal sería alcanzar el desarrollo de 1-3 folículos maduros, siempre que no estén acompañados de una cohorte de folículos pequeños.

Introducción

Los fármacos empleados para la estimulación ovárica son:

Citrato de clomifeno.

Su menor eficacia, sin disminuir significativamente el riesgo de gestación múltiple, hace que este fármaco quede relegado por las gonadotropinas en los programas de inseminación.

Gonadotropinas.

Constituyen el tratamiento de elección (72), (73). Su origen puede ser urinario o a partir de la tecnología de ADN-recombinante.

Aunque todavía persiste en la literatura una cierta controversia sobre cual de los dos regímenes alcanza mayores tasas de embarazo, actualmente en España, las Unidades de Reproducción optan significativamente por el uso de gonadotropinas recombinantes (74% de los tratamientos de estimulación de ovulación). Este criterio de elección está basado en su mayor pureza, homogeneidad entre lotes del fármaco, seguridad biológica, elevada actividad específica y eficiencia (74).

La estimulación ovárica comenzará entre el 3º-5º día del ciclo, natural o inducido con gestágenos en casos de anovulación. Previamente se habrá comprobado el reposo ovárico mediante ecografía transvaginal. La dosis de inicio en el primer ciclo será de 37,5-50 UI/día en mujeres con ovarios de morfología poliquística (SOP, según criterios ecográficos del grupo de consenso ESHRE-ASRM del 2003), y de 75 UI/día en el resto de las mujeres. El primer control ecográfico se realizará tras 4-5 días de tratamiento, momento en el que se ajustará la dosis de forma individual, así como los controles sucesivos. Cuando un folículo alcance un diámetro igual o mayor a 18 mm se desencadenará la ovulación mediante administración subcutánea de 250 µg de hCG recombinante. Si durante la estimulación se observa el desarrollo de más de cuatro folículos se cancelará el ciclo o se valorará su conversión a FIV.

La pauta de tratamiento tras el primer ciclo se modificará en función de la respuesta previa de la siguiente manera:

Si se produjo un desarrollo monofolicular, se incrementará la dosis de inicio en 25,0-37,5 UI/día. Si se consiguieron 2 o 3 folículos, se mantendrá la dosis. Si hubo más de 3 se reducirá la dosis en 25,0-37,5 UI/día y en mujeres con SOP se reducirá en 12,5 UI/día (59).

Fármacos coadyuvantes:

✓ Análogos de la GnRH

La asociación de análogos y gonadotropinas en inseminación conyugal no ha demostrado beneficios significativos (75).

✓ Antagonistas de la GnRH

La prevención de los picos endógenos de LH puede ser motivo suficiente que justifique su uso. En numerosos centros son empleados para evitar la realización de inseminaciones durante el fin de semana o días festivos.

✓ Metformina

En mujeres con diagnóstico de SOP (criterios diagnósticos del Grupo de Consenso ESHRE-ASRM, 2004) (76), el beneficio de la metformina asociada a las gonadotropinas en la inseminación intrauterina no ha sido probado aun en estudios clínicos randomizados, aunque bien es cierto que comienzan a aparecer publicaciones en las que mejora la tasa de fecundación en FIV incluso en mujeres no obesas. Se debe recomendar su uso con la estricta indicación de SOP y siempre y cuando sea bien tolerada.

Introducción

Técnica de la inseminación

Preparación seminal.

Ninguna técnica de preparación seminal de laboratorio ha demostrado mejores resultados, por lo que no existe suficiente evidencia para recomendar una técnica específica .

Inseminación intrauterina vs intracervical.

El semen capacitado puede depositarse en diferentes zonas del aparato genital de la mujer. Se recomienda como primera elección la inseminación intrauterina por ser la que ha demostrado mayores tasas de gestación, con diferencias significativas respecto a otros tipos de inseminación, básicamente al compararla con la inseminación intracervical (OR:6; IC95%:1,98-18,80) (77).

Número de inseminaciones por ciclo.

Existe gran controversia sobre la ventaja de realizar dos inseminaciones sobre una (78). En revisiones sistemáticas realizadas en 2003 y 2004, y tras asumir sus autores la limitación que supone la heterogeneidad metodológica de los estudios analizados, se concluye que la doble inseminación no ofrece en el momento actual un beneficio significativo sobre las tasas de embarazo, pero sí un incremento en el consumo de los recursos (OR:1,45; IC95%:0,78-2,70) (79), (80) , OR:1,34; IC95%:0,9-1,99) (81). En el caso de programarse una sola inseminación, la mayoría de los autores recomienda como momento mas adecuado realizarla entre las 33-40 horas de la administración de la gonadotropina coriónica (hCG), mientras que si se programan dos inseminaciones, se aconseja realizar la primera entre las 12-24 horas y la segunda entre las 34-40 horas de la administración de la hCG (82), (83).

Monitorización del ciclo.

La monitorización seriada de los niveles de estradiol no proporciona una tasa superior de embarazo a la monitorización exclusivamente ecográfica.

Técnica de inseminación.

Es conveniente que la técnica de la inseminación sea cuidadosa, procurando evitar la utilización sistemática de pinzas de Pozzi durante la canalización cervical y abstenerse de topar con la sonda el fondo uterino, para obviar un eventual sangrado endometrial.

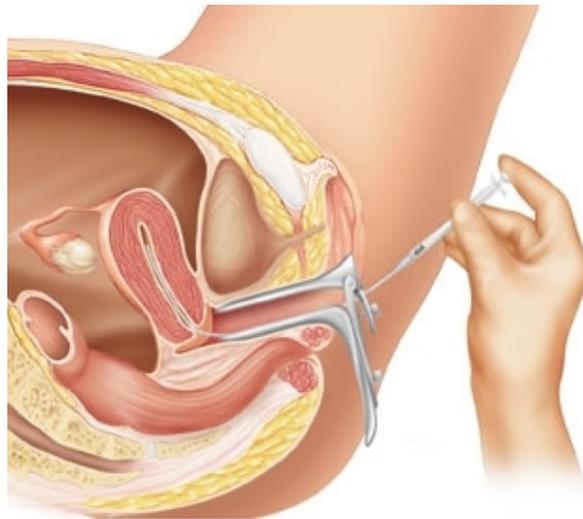


Figura 13. Técnica de inseminación intrauterina.

Suplementación de la fase lútea

La administración de hCG como suplemento en la fase lútea no proporciona mejores resultados que la progesterona natural y se asocia con un mayor riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica. Se recomienda como primera opción la progesterona natural administrada vía oral o preferiblemente vía vaginal, dados los menores efectos secundarios.

Las dosis recomendadas oscilan entre 200-400 mg al día (84).

Inseminación Artificial con semen de Donante (IAD)

La inseminación artificial con semen de donante consiste en la introducción de espermatozoides procedentes de un donante, de una forma no natural, en el aparato reproductor de la mujer, con el objetivo de conseguir una gestación.

Indicaciones de la IAD

Las indicaciones de IAD han ido cambiando a lo largo del tiempo en función de la aparición de nuevas TRA más eficaces, así como de nuevas enfermedades como el SIDA y de la solución de otras patologías como la sensibilización al factor Rh.

El objetivo actual de la IAD es doble:

- ✓ Conseguir la gestación o evitar abortos en parejas estériles o infértiles.
- ✓ Conseguir el nacimiento de niños sanos en parejas con riesgo genético o infeccioso.

La eficacia de las técnicas de reproducción asistida, la FIV desde 1978 (53), y sobre todo la FIV-ICSI desde 1992 (55), ha reducido las indicaciones de la IAD por baja calidad seminal no mejorable con tratamiento. Nos referimos a la disminución del recuento espermático y/o la movilidad y/o la morfología espermáticas. La introducción de un espermatozoide en el citoplasma ovocitario (ICSI) permite obtener embriones a partir de sémenes con oligoastenoteratozoospermias severas.

En 1993 se da un nuevo paso, al demostrarse la eficacia de espermatozoides extraídos o aspirados de testículo y/o epidídimo, para mediante la ICSI, fecundar ovocitos maduros (85).

Con ello se consigue eliminar otra indicación de la IAD: las azoospermias obstructivas.

Incluso en las azoospermias consideradas como secretoras, en más del 40% de casos se consigue obtener algunos espermatozoides mediante estas técnicas, suficientes para microinyectar los ovocitos en metafase II obtenidos.

Por tanto, las indicaciones actuales de IAD son:

- ✓ Los pacientes con azoospermia secretora en los que no se obtienen espermatozoides de testículo o epidídimo.
- ✓ Evitar la transmisión de enfermedades genéticas a la descendencia. Incluye las enfermedades genéticas que se transmiten con carácter dominante y que en la actualidad no es posible diagnosticar mediante DGP. Los hombres con patologías cromosómicas (mitóticas o limitadas a la meiosis) que pueden diagnosticarse en el preembrión tienen como primera opción la FIV-ICSI y DGP, y como segunda la IAD. Cada caso se habrá de valorar cuidadosamente en función del tipo de patología, su severidad y, como en todos los casos, de la opción elegida por la pareja. En fallos de FIV-ICSI cuando una vez valorada toda la información disponible se deduce que la causa del fallo de ICSI es masculina, se indicará el uso de semen de banco (86).
- ✓ La tercera indicación de la IAD es la mujer sin pareja masculina, tanto la mujer soltera, divorciada o con pareja homosexual, con deseo reproductivo. Esta indicación, permitida por la ley española, está incrementándose en los últimos años.
- ✓ La incompatibilidad Rh es en la actualidad una indicación excepcional. La administración de la globulina anti-Rh en las horas siguientes al parto impide o reduce el riesgo de sensibilización al factor Rh.
- ✓ La infección masculina por VIH, ha sido en los primeros años, desde el inicio de la epidemia en 1981 hasta 1992, una indicación de IAD para evitar contagiar a la esposa con el VIH, dado que una de las vías de transmisión de este retrovirus es el semen. Las técnicas de lavado de semen con la confirmación de la ausencia del virus en la fracción seminal fértil (los espermatozoides móviles), permiten usar los espermatozoides del propio paciente sin tener que usar semen de donante (87). La técnica de lavado de semen en estos casos, y la comprobación con técnica de PCR de que la fracción seminal obtenida tras los lavados esta libre del VIH, es una alternativa que parece altamente segura. La existencia de infección viral transmisible con el semen (VIH) no es una indicación absoluta de IAD.

Introducción

Donantes de semen

Captación.

La captación de donantes de semen se hace habitualmente entre la población universitaria. Este colectivo tiene unas características positivas valorables respecto a otros posibles colectivos: no es un colectivo marginal, el nivel de inteligencia suele ser medio-alto, disponen de tiempo para efectuar las donaciones y son bien aceptados por los receptores (59).

El anonimato legal impide aceptar como donantes a parientes o amigos. La edad de los donantes debe ser superior a 18 años; la existencia de un límite superior de edad no está solidamente justificado, aunque algunos artículos indican que con la edad se incrementa el riesgo de alteraciones cromosómicas (88), (89). La amplia y prolongada experiencia indica que son preferibles donantes entre 18 y 25 años que de más edad.

Información.

Al donante de semen ha de informársele de los siguientes puntos:

- ✓ La donación de semen es anónima. No podrá conocer ningún dato de identidad de la mujer inseminada, ni del hijo obtenido, ni del padre social.
- ✓ No tendrá ningún derecho ni obligación sobre el hijo nacido con su semen.
- ✓ Tendrá que dar su consentimiento informado por escrito.
- ✓ La información que se le solicite deberá darla verazmente.
- ✓ Podrá disponer de su semen congelado si quedase estéril después de donar el semen, si el banco de semen conservase su semen congelado y previo pago del coste generado al banco.
- ✓ El donante no debe ser una persona adoptada, pues en ese caso no puede aportar información médica (posibles enfermedades genéticas) sobre sus progenitores.

Estudio previo de aceptación.

Debe realizarse un estudio previo que comprenda los siguientes aspectos:

- ✓ Anamnesis familiar extensa dirigida a conocer si hay alguna patología en la familia que tenga base genética-cromosómica. Las preguntas han de ser inteligibles para el donante.
- ✓ Historia clínica y reproductiva completa: gestaciones, abortos, hijos..., ocupación, hábitos (tabaco, alcohol, drogas, vida sexual, deportes...).
- ✓ Exploración física general y andrológica.
- ✓ Análisis de semen. El donante debe recoger la muestra en el propio banco de semen.
- ✓ Estudio bacteriológico del semen.
- ✓ Análisis de sangre: serología de VIH, VHB, VHC y sífilis, grupo sanguíneo y factor Rh. La serología de VIH puede incluir la determinación del antígeno p24. Con esta detección el periodo ventana (tiempo entre el momento del contagio y la detección de la infección) se reduce a una semana. Cuando se utiliza solo la determinación de anticuerpos antiVIH, el periodo ventana es de media entre dos y tres meses.
- ✓ Cariotipo.
- ✓ Estudio de mutaciones del gen de la fibrosis quística (gen CFTR). En la población caucásica la incidencia de pacientes afectados de fibrosis quística es de 1/2500 y la incidencia de portadores de esta mutación, en la población general, es de 1/25. Esta prevalencia es suficientemente elevada como para tenerla en cuenta. No se ha de olvidar que la actividad médica debe evitar la transmisión de enfermedades y genes patológicos. La fibrosis quística presenta herencia autosómica recesiva; para que se manifieste clínicamente han de estar los dos alelos mutados o existir una mutación en un alelo y la variante 5T del intron 8 (que actúa como una mutación) en el otro alelo. Si la mujer inseminada es heterocigota para el gen CFTR y el donante también lo es, el niño tiene un 25% de riesgo de nacer afecto de fibrosis quística, y un 50% de ser portador sano (90).
- ✓ Anotar datos morfológicos: raza, peso, talla, color de pelo y color de ojos.

Crioconservación de semen

La conservación de semen permite separar, en tiempo y lugar, la eyaculación de la inseminación. Facilita mantener el anonimato (exigencia legal en España) entre donante y mujer receptora. Permite una mejor selección de un donante para una mujer al poder disponer de múltiples muestras de semen simultáneas, y facilita la consecución de un segundo hijo con semen del mismo donante. Con la aparición en 1981 de la epidemia del SIDA la congelación de semen permite tenerlo en cuarentena durante el periodo ventana de la infección viral.

El proceso de congelación-descongelación supone una pérdida de movilidad espermática. El porcentaje de reducción de la movilidad espermática es variable y depende del medio crioprotector utilizado, la técnica de congelación, la calidad inicial del semen y la resistencia a la congelación-descongelación de ese semen en concreto. Lo más habitual en sémenes de donantes aceptados es que la pérdida de movilidad espermática sea alrededor del 20%. Sémenes de baja calidad en fresco resisten peor el proceso (59).

El resto de aspectos sobre la IAD son similares a los de la IAC:

- ✓ La tasa de gestaciones con IAD disminuye a partir de los 35-37 años, y sobre todo a partir de los 40 años. La IAD intracervical es menos eficaz que la IAD intrauterina.
- ✓ Las tasas de embarazo son significativamente mayores en ciclos estimulados frente a ciclos no estimulados.
- ✓ El número de espermatozoides móviles por capacitado deberá ser superior a 5 millones.
- ✓ En la IAD con ciclo estimulado es suficiente una sola inseminación unas 36-40 horas después de la hCG.
- ✓ Se considera que se pueden realizar al menos 6 ciclos de IAD con tasas aceptables de embarazo. Después del sexto ciclo deben considerarse otras opciones.
- ✓ En mujeres mayores de 35-37 años tributarias de IAD se podría proponer como primera opción FIV con semen de donante.

3.3. FECUNDACIÓN *IN VITRO*

La FIV consiste en la recuperación de ovocitos mediante una punción-aspiración de líquido folicular guiado por ultrasonidos, para su inseminación *in vitro* con semen de la pareja o de donante.

La ICSI es una variante de la FIV, que se basa en la introducción de un único espermatozoide (con cabeza o núcleo espermático) en el ovocito. Se resumen brevemente sus indicaciones, ya que las gestaciones obtenidas tras FIV no son el objeto de este trabajo.

Indicaciones de la FIV convencional

- ✓ Factor tubárico: se estima que los factores tubáricos representan el 14% de las causas de subfertilidad en las mujeres. Dentro de la enfermedad tubárica se incluyen: la obstrucción por adherencias pélvicas secundarias a infección, la endometriosis y la cirugía pélvica previa.

En la actualidad uno de los factores más claros de esterilidad tubárica es la presencia de hidrosálpinx. A la mujeres con diagnóstico de hidrosálpinx se les debe recomendar salpinguectomía preferentemente por vía laparoscópica, previa a un ciclo de FIV.

- ✓ Endometriosis: el impacto de los endometriomas en TRA es controvertido. La endometriosis en estadios avanzados podría alterar la anatomía fisiológica, dando lugar a problemas de fertilidad. La presencia de endometriomas puede alterar la calidad ovocitaria en el ovario ipsilateral, al igual que la tasa de fertilización e implantación. No obstante, el mecanismo preciso por el cual la endometriosis puede afectar la fertilidad es desconocido.

Introducción

- ✓ El tratamiento quirúrgico de la endometriosis en mujeres infértiles asintomáticas es controvertido, ya que la cirugía provoca un daño ovárico con descenso de la reserva folicular, comprometiéndose, la respuesta ovárica a la estimulación con gonadotropinas.

Indicaciones de FIV/ICSI

- ✓ Fracaso IAC: ocurre en un 30-40% de las parejas que han sido sometidas a dicha técnica. El uso de FIV es aconsejable no sólo por razones terapéuticas, sino también para filiar la probable causa de esterilidad es estas parejas. En los casos de fracasos de IAC, en ausencia de patología tubárica u ovulatoria se recomienda la realización de ICSI.
- ✓ Baja respuesta: en un metaanálisis publicado por la Biblioteca Cochrane (91) no se observan diferencias significativas entre las tasas de gestación cuando se utiliza FIV o ICSI para esterilidades que no incluyan el factor masculino.
- ✓ Factor masculino leve-moderado: en los casos de factor masculino leve o moderado, la valoración de la morfología es determinante como factor pronóstico de fecundación con FIV. En caso de teratozoospermia moderada la tasa de embarazo disminuye con la FIV, por lo que debe realizarse ICSI (92).
- ✓ Diagnóstico genético preimplantacional: la mayoría de los centros prefieren utilizar ICSI para asegurar la fecundación, ya que algunos trabajos predicen los resultados de gestación de acuerdo al número de embriones obtenidos. Otro motivo para realizar ICSI es que disminuye el riesgo de realizar un diagnóstico erróneo por contaminación de la blastómera en el momento de la biopsia.
- ✓ Fallo de fecundación: en las parejas con fallo de fecundación en un ciclo previo de FIV debe realizarse ICSI. Los pobres resultados de ICSI en el fallo de fecundación quizá están relacionados con una peor calidad de los ovocitos (93).

- ✓ Factor masculino grave: el problema de la FIV convencional en el factor masculino es que sus resultados están influidos por la calidad del semen, y las probabilidades de éxito son prácticamente nulas en el caso de factor masculino grave. Con la incorporación de la ICSI, permite que estos pacientes tengan descendencia incluso en situaciones extremas, como oligozoospermias, astenozoospermias y teratozoospermias muy graves, e incluso en criptozoospermias y azoospermias (94).



Figura 14. Realización de ICSI.

Número de ciclos

Uno de los factores a tener en cuenta a la hora de aconsejar y tratar a las parejas con fallos en los ciclos previos de reproducción asistida, así como de valorar la efectividad de los próximos tratamientos con técnicas *in vitro*, es el número de ciclos que se han realizado previamente. Así, las tasas de embarazo y de recién nacido vivo disminuyen conforme aumenta el número de ciclos realizados (95). En definitiva, del 4º ciclo en adelante, las tasas de embarazo disminuyen de forma más marcada, por lo que este cuarto ciclo debe individualizarse y ofrecerse a las parejas en función de otros factores existentes, sobre todo la edad (59).

4. REGISTROS SOBRE TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA.

Actualmente, existen registros de TRA en numerosos países, los cuales a su vez se agrupan en registros regionales, y todos éstos en el registro mundial de TRA. Este último en sus inicios fue denominado *International Working Group for Registers on Assisted Reproduction* (IWGROAR), y desde 2001 se denomina como *Internacional Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology* (ICMART).

La ley 14/2006 de 26 de mayo sobre TRA establece en su artículo 22 sobre “Registro nacional de actividad y resultados de los centros y servicios de reproducción asistida”, que el Gobierno, mediante Real Decreto y previo informe del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, regulará la constitución, organización y funcionamiento de un Registro de actividad de los centros y servicios de reproducción asistida. Además, que el registro de actividad de los centros y servicios de reproducción asistida deberá hacer públicos con periodicidad, al menos anual los datos de actividad de centros relativos al número de técnicas y procedimientos de diferente tipo para los que se encuentren autorizados, así como las tasas de éxito obtenidas por cada centro con cada técnica, y cualquier otro dato que se considere necesario para que por los usuarios de las TRA se pueda valorar la calidad de la atención proporcionada por cada centro.

La SEF es una sociedad de carácter científico e independiente, con más de 50 años de actividad (desde 1953) que agrupa a diferentes profesionales (médicos especialistas en Obstetricia y Ginecología, andrólogos, biólogos, diplomados universitarios en enfermería y

psicólogos) implicados en el estudio y tratamiento de la esterilidad humana. Es miembro de la *International Federation of Fertility Society* (IFFS) desde su creación. Desde el año 2005 es el grupo de trabajo de Fertilidad de la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología, y desde el 2005 es miembro de la Federación Nacional de Sociedades de Reproducción.

En el año 1993 comienza a funcionar el Registro de TRA SEF (registro SEF de ahora en adelante), único registro de ámbito nacional de TRA, con la intención de proporcionar una información global de estas técnicas, que permita conocer el número de tratamientos realizados y sus características demográficas y médicas (96). Permitiendo así una continua actualización de protocolos de diagnóstico y tratamiento, y proporcionando a los usuarios una información veraz y actualizada de las actividades clínicas de los diferentes centros. Este registro recibe los datos de las clínicas de reproducción asistida de toda España, siempre de forma voluntaria y anónima. Los datos se recogen centro por centro.

Sus resultados son publicados anualmente de forma agregada desde el año 1993 y hasta el año 1998 en el Boletín de la SEF, y a partir de ese año hasta la actualidad en la Revista Iberoamericana de Fertilidad (acceso a todos los informes anuales en la página del registro: www.registrosef.com y en el blog www.registrosef.wordpress.com)

Las técnicas de reproducción asistida objeto del registro SEF son las siguientes:

- ✓ Inseminación Artificial Conyugal
- ✓ Inseminación Artificial con Semen de Donante
- ✓ Fecundación *in vitro*
- ✓ Microinyección espermática
- ✓ Crioconservación embrionaria

Introducción

- ✓ Donación de ovocitos

- ✓ Diagnóstico genético preimplantacional

- ✓ Parejas con enfermedades infecciosas transmisibles

Existen además dos registros oficiales independientes de las Comunidades Autónomas (Cataluña y Andalucía).

Desde 2009, la SEF percibe una asignación económica establecida en un contrato suscrito con el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para la cesión de datos contenidos en el Registro SEF. Esta aportación económica constituye la única fuente de financiación externa del Registro SEF, parte de cuyos datos se ceden al Ministerio, y constituyen la aportación española al Registro de EURO CET (autoridad europea en materia de uso terapéutico de órganos, tejidos y células).

La misión del Registro SEF es organizar y coordinar la recogida de datos de actividad de TRA en España y garantizar el correcto análisis y difusión de los datos, mediante el diseño, implantación y mantenimiento de un sistema de registro basado en valores de calidad, respeto a la legislación vigente y homologación a nivel internacional (3).

5. UNIDAD DE REPRODUCCIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO “RÍO HORTEGA”

La Unidad de Reproducción está englobada en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario Río Hortega, aunque precisa una estrecha colaboración con otros servicios, como Análisis Clínicos, Anestesiología y Reanimación y Urología y Andrología.

Desde hace más de 10 años y hasta mediados de 2009 se llevaban a cabo únicamente estudios de la pareja estéril y como tratamiento en los casos indicados inducción de la ovulación con gonadotropinas y coitos programados. Desde entonces y con la incorporación de nuevos profesionales a la Unidad, se actualizan los protocolos diagnósticos y comienzan a realizarse IAC. El número de parejas atendidas y el número de consultas ha ido creciendo en estos tres años, como puede verse en los gráficos de las figuras 15 y 16.

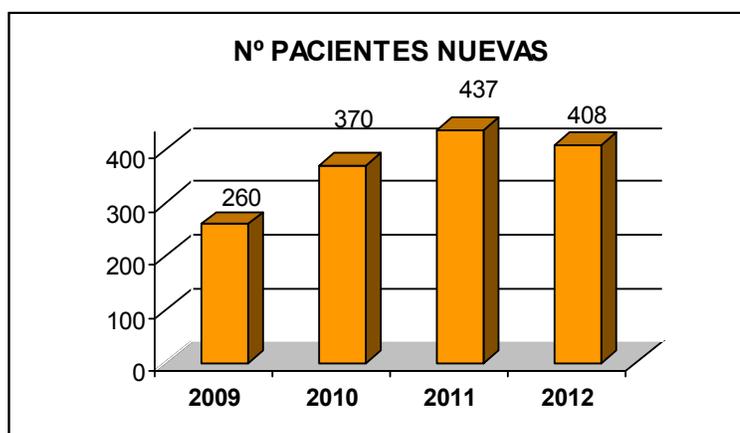


Figura 15. Evolución del número de pacientes nuevas atendidas cada año en la Unidad de Reproducción del Hospital Universitario "Río Hortega".

Introducción

Las pacientes son derivadas desde las consultas de Ginecología General de nuestro área de referencia (Valladolid Oeste) por esterilidad primaria o secundaria de al menos un año de evolución o por pérdida gestacional recurrente (PGR). Estos plazos se verán acortados si se asocian otras patologías que empeoren la capacidad reproductiva: endometriosis, patología médica concomitante, edad superior a 35-37 años, etc.

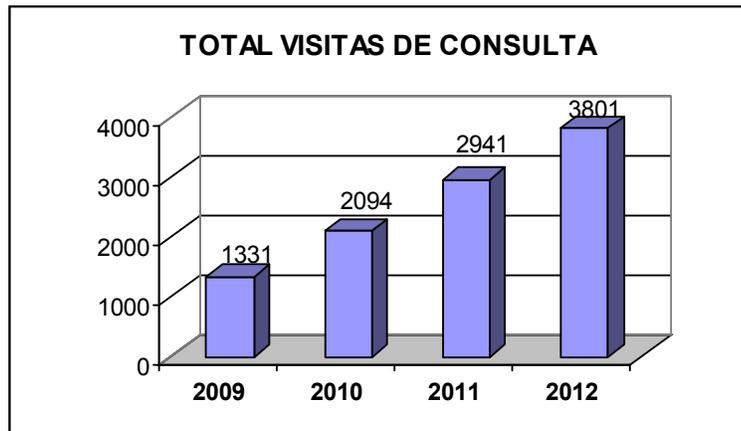


Figura 16. Evolución del número total de consultas atendidas.

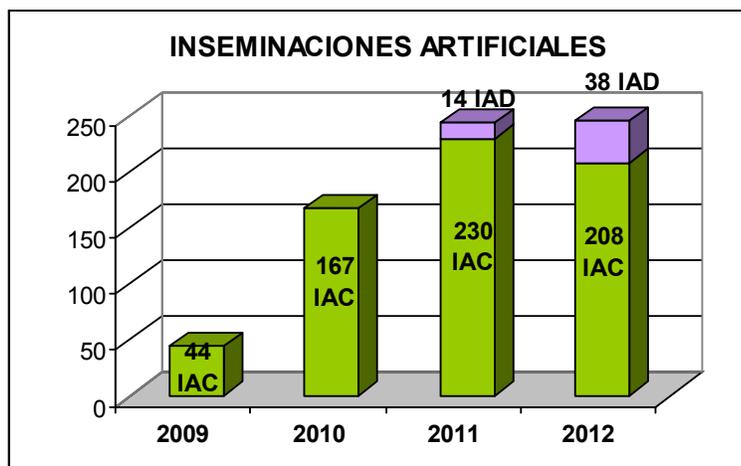


Figura 17. Evolución del número de IA realizadas.

El número de IA ha ido aumentando hasta 2011 (244) y en 2012 se mantiene prácticamente igual (246) pero a expensas de un aumento de los ciclos de IAD (figura 17).

En julio de 2011 se pone en marcha la técnica de Fecundación *in vitro*, con la contratación de un embriólogo en la Unidad, y se realizan durante ese año 24 ciclos de FIV. En 2012 el número total de ciclos de FIV asciende a 124.

El primer nacimiento tras IAC tiene lugar en 2010 (fue un embarazo gemelar), y tras IAD en 2012. En septiembre de 2012 nace Flavio, el primer niño tras FIV realizada en nuestro centro, y en diciembre de 2012 Pablo, el primero tras una transferencia de embriones criopreservados.

Los criterios de inclusión de pacientes en la lista de espera de nuestra Unidad para la realización de TRA se basan en las recomendaciones del Grupo de interés de Centros de Reproducción Humana Asistida del Sistema Público de Salud (97), y que se resumen a continuación:

1. Existencia de un trastorno documentado de la capacidad reproductiva (esterilidad o infertilidad).
2. Prioridad absoluta de la esterilidad primaria sobre la secundaria (con hijo sano).
3. Consentimiento informado escrito, con información sobre tiempo de demora estimado.
4. Límites de edad cronológica : pacientes mayores de 18 años y menores de 40 años en el momento del tratamiento (para la aplicación de este criterio, se considerará la edad de la paciente y el tiempo de demora estimado en función de la lista de espera con carácter previo a su inclusión en el misma).
5. Ausencia de evidencias de mala reserva ovárica (FSH en día 3 inferior a 10 mUI/mL y estradiol inferior a 60 pg/mL o AMH superior a 1 ng/mL.). El valor de la AMH inferior a

Introducción

1 ng/mL excluye la realización de TRA en nuestra Comunidad Autónoma en el Sistema Público de Salud, por considerar escasas las posibilidades de éxito de las TRA.

6. Inexistencia de contraindicación médica para el tratamiento y/o la gestación, establecida mediante criterio del especialista correspondiente.

Inseminación artificial

La inseminación intrauterina con semen capacitado está indicada en las siguientes circunstancias:

- ✓ Ante el fracaso del tratamiento mediante inducción de la ovulación con gonadotrofinas o con citrato de clomifeno seguido de coitos programados o cualquier tipo de inseminación no intrauterina.
- ✓ En los casos de esterilidad (con al menos una trompa permeable) cuando exista un componente de alteración seminal, siempre y cuando el valor del REM no se sitúe por debajo de 5 millones y la edad de la mujer no supere los 38 años. Se excluye de esta indicación los casos de endometriosis grado III y IV.
- ✓ En parejas serodiscordantes, en aquellas Unidades o Servicios que asuman el tratamiento de este tipo de pacientes, siempre que no concurren otras circunstancias que lo contraindiquen. Nuestra Unidad carece de laboratorio independiente para el procesamiento de estas muestras, por lo que no se realiza ningún tipo de TRA en estas parejas, siendo remitidos a un centro de referencia (Hospital La Fe, Valencia)

Fecundación *in vitro*

Pacientes tributarias de fecundación *in vitro* convencional (indicación absoluta):

- ✓ Fracaso previo de tratamientos convencionales.
- ✓ Fracaso previo de tratamiento mediante inseminación en caso de que esté indicada (4-6 ciclos).

- ✓ Factor tuboperitoneal determinante.
- ✓ Factor masculino severo (REM comprendido entre 3 y 5 millones).

Pacientes tributarias de ICSI (indicación absoluta):

- ✓ Fallo de fecundación previo en al menos un ciclo de FIV convencional previo.
- ✓ Recuperación de espermatozoides móviles inferior a 3 millones.
- ✓ IAD desestimada como alternativa terapéutica en el consentimiento informado.

Límite máximo de ciclos de tratamiento: tres ciclos de FIV convencional o ICSI con transferencia embrionaria (salvo cambio de técnica). Dos ciclos cancelados antes de la punción folicular por respuesta ovárica insuficiente. Dos ciclos de ICSI sin transferencia embrionaria.

Intervalo entre ciclos de tratamiento consecutivos: los ciclos se ofertarán en el mínimo tiempo posible. En tanto existan embriones congelados no se iniciará una nueva estimulación ovárica.

Listas de espera: las pacientes sólo podrán estar incluidas en la lista de espera de un único centro del Sistema Nacional de Salud, y no habrán sido sometidas con anterioridad a su ingreso en la misma a tres o más ciclos de FIV/ICSI.

Las parejas serodiscordantes, son remitidas, al igual que en el caso de IA, a un centro de referencia (Hospital La Fe, Valencia).

6. EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO DE LA GESTACIÓN ÚNICA

El control prenatal debe ser precoz, periódico, completo y de calidad, de amplia cobertura, siendo ofrecido a la mayor población posible y garantizándole su fácil accesibilidad.

La asistencia al embarazo comienza en la consulta prenatal, a la que la mujer debe acudir tan pronto como sospeche el embarazo. La primera consulta prenatal debe realizarse en el curso de las primeras 12 semanas de gestación, idealmente antes de la 10ª semana, lo cual posibilita una captación precoz de la gestante y una adecuada planificación de las acciones a realizar durante todo el periodo gestacional.

Los objetivos que se persiguen mediante el control prenatal de la gestación son los siguientes:

- ✓ Disminuir la morbi-mortalidad materna y perinatal.
- ✓ Prevenir los riesgos potenciales para la gestación.
- ✓ Detectar y tratar de forma precoz los trastornos acontecidos en el curso del embarazo.
- ✓ Identificar aquellos embarazos que presenten factores riesgo para facilitarles la asistencia obstétrica adecuada.

La SEGO considera factor de riesgo en el embarazo la esterilidad en tratamiento durante más de 2 años (98).

En la primera visita debe realizarse una anamnesis completa, exploración física, tramitar las pruebas complementarias correspondientes y debe proporcionarse asesoramiento médico e información a la mujer sobre: alimentación y medidas de higiene; riesgos asociados con el consumo del alcohol, tabaco, drogas y fármacos; actividad física, laboral y sexual y síntomas y signos de alarma que deben ser comunicados a su médico.

En España se recomienda la suplementación con yodo y folatos desde el inicio de la gestación e incluso antes si se planea el embarazo. Los suplementos con hierro también se aconsejan a partir de la 20ª semana.

El grado de recomendación sobre las pruebas de laboratorio y las pruebas complementarias a realizar durante la asistencia a un embarazo normal se presenta en la tabla 2 (98). (Para un mejor conocimiento de los grados de recomendación ver el anexo C)

Existe un acuerdo generalizado en que la realización entre 7 y 10 consultas prenatales durante el embarazo normal se acompaña de mejores resultados perinatales. El número ideal de consultas es difícil de establecer, pero suele aceptarse que con menos de 5-6 visitas, el embarazo no está bien controlado. Debe realizarse un mínimo de 3 ecografías, cuyos objetivos se especifican en la tabla 3.

En el Área Oeste de Valladolid (Hospital Universitario Río Hortega y Centros de Salud adscritos) se atienden unos 2300 partos al año. Entre los años 2011-2012 se ha elaborado un documento de “Proceso de embarazo normal”, dentro del Sistema Global de Control por Procesos, promovido por la Unidad de Calidad. El grupo de trabajo lo han constituido ginecólogos, matronas, enfermeras y personal auxiliar y administrativo del área, y en base a las evidencias científicas disponibles, recomendaciones de Sociedades reconocidas (SEGO) y de los medios e infraestructuras con las que contamos, se ha detallado el calendario de visitas y pruebas complementarias a realizar en el embarazo normal. Dicho cronograma se resume en la tabla 4.

Introducción

Pruebas complementarias	Grado de Recomendación	Observaciones
Citología cervical	A	Salvo que esté documentado un resultado normal en el año previo o en el curso de los 2 años previos.
Hemograma (hemoglobina y hematocrito) Urocultivo	A	
Grupo ABO y Rh / Test Coombs Indirecto	C/A	Si la mujer es Rh negativa y el test de Coombs es negativo, debe repetirse en la 28ª semana de gestación. (C) Si el test de Coombs sigue siendo negativo, debe administrarse inmunoprofilaxis anti-D. (A)
Glucemia-cribado de diabetes gestacional	A	Realizar el test de O'Sullivan a todas las gestantes entre la 24ª-28ª semana. En el primer y tercer trimestres sólo si existen factores de riesgo. En el tercer trimestre en las que no hayan sido estudiadas previamente
Cribado de sífilis-hepatitis B	A	Repetir en el III trimestre si es negativo y la mujer pertenece a algún grupo de riesgo
Cribado de VIH	A	Ofrecer a todas las gestantes en la 1ª consulta prenatal (NE=Ib). Repetir en el III trimestre a todas las gestantes para identificar seroconversión (NE=Ib).
Cribado de cromosomopatías	A	
Exploración ecográfica	A	18a-22a semana
Cribado de rubéola	B	Valorar el estado de inmunidad en la primera consulta en todas las mujeres y en los posteriores embarazos si no se conoce con certeza que es inmune. Valorar sero-conversión durante la gestación. Recomendar la vacunación posparto
Cribado de toxoplasmosis	C	El cribado prenatal de la toxoplasmosis no cumple los criterios necesarios para considerarlo eficaz. En gestantes no inmunes se deben recomendar medidas preventivas.

Tabla 2. Pruebas complementarias en el embarazo: grados de recomendación (98).

	Edad Gestacional	Objetivos
Ecografía del primer trimestre	11 ^a -14 ^a semanas	Identificar el número de embriones En el caso de gestación múltiple, diagnóstico de cigosidad. Identificación del latido cardíaco embrionario. Estimación de la edad de gestación. Detección y medida de la translucencia nucal (marcador de cromosomopatía fetal). Observación de la morfología embrionaria. Identificar la existencia de patología uterina y de los anejos.
Ecografía del segundo trimestre	18 ^a -22 ^a semanas	Diagnóstico de anomalías estructurales y marcadores de cromosomopatías. Si no se ha realizado la ecografía de nivel básico del primer trimestre, incluye sus objetivos.
Ecografía del tercer trimestre	32 ^a -36 ^a semanas	Identificar la vitalidad y la estática fetal. Estimar el crecimiento fetal. Diagnóstico de anomalías de la localización placentaria (placenta previa). Diagnosticar anomalías del volumen del líquido amniótico. En casos indicados, estudios de flujo feto-placentarios

Tabla 3. Edad gestacional y objetivos de las ecografías a realizar en el embarazo normal. SEGO. Protocolo control prenatal 2010. (98)

A continuación profundizaremos en algunos aspectos del seguimiento de la gestación, por ser objeto del presente trabajo analizar variables que informan sobre patologías prevalentes y relevantes clínicamente. Dichos aspectos son:

- ✓ Anomalías cromosómicas
- ✓ Diabetes gestacional
- ✓ Retraso del crecimiento intrauterino (CIR)
- ✓ Estados hipertensivos del embarazo (EHE)
- ✓ Prematuridad

Introducción

CRONOGRAMA EMBARAZO NORMAL						
SEMANA DE GESTACIÓN	VISITAS A PRIMARIA	VISITAS A ESPECIALIZ	ECOGRAFIA A. ESPECIALIZ	REALIZACIÓN ANALITICAS	OTRAS PRUEBAS	OBSERVACIONES
<10	Captación					
<10	1ª Consulta					
<10				Análítica 1º Trim.		
11-12			Ecograf. 1º Trim			
11-12				Cribado Combinado de Cromosomopatías		
13-14					Consulta Informativa, si precisa	
14-15					Amniocentesis, si precisa	
15-16		1ª Consulta				
>16					Consulta Salud Bucodental	
19-20			Ecograf. 2º Trim			
20-21	2ª Consulta					
24-25				Análítica 2º Trim.		
25-26					Test Sobrecarga Oral Glucosa	Si O'Sullivan (+)
26-27		2ª Consulta				
28-29					Consulta Hematología	Si madre RH (-) y Coombs Indir. (-)
31-32	3ª Consulta					
28-32						Educación Maternal (Inicio)
32-34			Ecograf. 3º Trim			
35-36				Análítica 3º Trim		
37-38		3ª Consulta				
35-39						Educación Maternal (Final)
40					Registro Ambulatorio	
41					Registro Ambulatorio	
Puerperio < 10 días tras alta	1º control puerperal					
Puerperio >40 días tras alta		2º control puerperal				Sólo en caso de parto distócico

Tabla 4. Cronograma de atención al embarazo normal en el Área Oeste de Valladolid

6.1. ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

Las anomalías cromosómicas son una de las causas más importantes de mortalidad perinatal y de discapacidad infantil. Su diagnóstico, en particular el de la trisomía 21 es en la actualidad una verdadera demanda social y una necesidad sanitaria. En las últimas décadas el esmerado cuidado de estos niños ha hecho que aumente su supervivencia y su integración social. Las parejas son conscientes de las posibilidades de diagnóstico prenatal y demandan de los especialistas pruebas desde etapas tempranas de la gestación que les asegure la normalidad del feto.

Diagnóstico invasivo

Biopsia de vellosidades coriales.

Consiste en la extracción de una muestra de trofoblasto por vía transcervical o transabdominal. Permite estudios citogenéticos, moleculares y bioquímicos (99). La transición que ha experimentado en los últimos años el cribado prenatal de las aneuploidías desde el II al I trimestre de la gestación ha generado un incremento en la práctica de la biopsia corial, exigiendo más personal entrenado para su realización y más laboratorios preparados para el estudio citogenético en vellosidades coriales. En la actualidad se considera que es la técnica de elección cuando es necesario estudiar el cariotipo fetal antes de la semana 15 de gestación (100).

Estudios randomizados han demostrado que el índice de pérdidas fetales tras la biopsia de vellosidades coriales por vía abdominal es el mismo que tras la amniocentesis del segundo

Introducción

trimestre. Existe controversia acerca de la posibilidad de un mayor índice de pérdidas fetales tras la biopsia de vellosidades coriales por vía transcervical.

Lo más probable es que en centros con experiencia en procedimientos invasivos guiados por ecografía los riesgos de la amniocentesis y la biopsia corial sean los mismos, independientemente de la vía de abordaje.

Existe una asociación entre la biopsia de vellosidades coriales antes de la semana 10 y anomalías de las extremidades fetales, micrognatia y microglosia. Resulta por tanto obligatorio que la biopsia de vellosidades coriales sea realizada únicamente después de la semana 11 y por profesionales adecuadamente formados.

Amniocentesis

Consiste en la punción de la cavidad amniótica a través de las paredes abdominales para obtener líquido. En 1960 se realizó el primer cariotipo fetal por amniocentesis. Sólo existe un ensayo clínico aleatorio que haya comparado los riesgos de la amniocentesis con los controles. En ese estudio, 4.606 mujeres sanas, de bajo riesgo, de entre 25–34 años, entre las 14–20 semanas de gestación, fueron asignadas de forma aleatoria a una amniocentesis o a una ecografía (101). El índice total de pérdidas fetales en las pacientes a las que se practicó la amniocentesis fue un 1% mayor que en el grupo control. El estudio también describió que la amniocentesis estaba asociada a un incremento en el riesgo de síndrome de distrés respiratorio y neumonía.

Estudios randomizados han demostrado que tras la amniocentesis precoz (antes de la semana 14-15) el índice de pérdidas fetales es alrededor de un 2% mayor, y la incidencia de pie equinovaro es un 1,6 % mayor que tras la biopsia de vellosidades coriales del primer trimestre o la amniocentesis del segundo trimestre (102).

Cordocentesis

Descrita en 1983 por Daffos, consiste en la punción a través de la pared abdominal de la madre de los vasos del cordón umbilical bajo control ecográfico. Debe pincharse el cordón en las cercanías de su inserción placentaria, donde su movilidad es menor. Es necesario un buen entrenamiento, pues no se trata de una técnica fácil. Su principal indicación es la obtención de un cariotipo rápido del feto en épocas avanzadas de la gestación cuando la necesidad se plantee más allá de la semana 18 (2).

Fetoscopia

Fue utilizada por primera vez por Westin en 1945. Consiste en la introducción por vía transabdominal de un sistema óptico en el interior del saco gestacional. Se ha utilizado para la obtención de muestras de sangre fetal, biopsias titulares fetales, observación directa de la anatomía fetal y pequeñas intervenciones quirúrgicas. La técnica, en manos expertas, presenta un índice de pérdida fetal del 5%, por lo que su uso queda restringido a casos en los que sea imprescindible. En la actualidad, todas las indicaciones de la fetoscopia han sido asumidas por la ecografía, de tal forma que la fetoscopia queda reservada a procedimientos quirúrgicos para el tratamiento de patología fetal (2).

Diagnóstico no invasivo

Durante los últimos treinta años, investigaciones exhaustivas han pretendido desarrollar un método no invasivo de diagnóstico prenatal basado en el aislamiento y estudio de las células fetales que se encuentran en la circulación materna. Aproximadamente 1 de cada 100 células nucleadas de la sangre materna son fetales. El porcentaje de células fetales puede enriquecerse hasta alrededor de 1 de cada 10-100 mediante técnicas como la separación de células activadas por magnetismo o la separación de células activadas por fluorescencia, tras la unión

Introducción

de los anticuerpos marcados magnéticamente o con fluorescencia a los marcadores de superficie celulares específicos del feto. La muestra resultante es inadecuada para el análisis citogenético tradicional dado que se encuentra altamente contaminada con células maternas. Sin embargo, con el uso de sondas de ADN cromosomo-específicas y la hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH), es posible sospechar la trisomía fetal por la presencia de núcleos con tres señales en alguna de las células de la sangre materna enriquecida con células fetales. En base a la tecnología disponible actualmente, el estudio de células fetales en la sangre periférica materna es más probable que encuentre una aplicación como método de estimación de riesgo, que como método de diagnóstico prenatal no invasivo de anomalías cromosómicas. La sensibilidad de este método es comparable al cribado bioquímico en suero materno. Sin embargo, al contrario que con el estudio bioquímico que es relativamente fácil de aplicar para el cribado poblacional, el análisis de células fetales en la sangre materna es una tarea laboriosa y que requiere personal altamente cualificado. Aún está por ver hasta qué punto pueden mejorarse las técnicas de enriquecimiento de células fetales para alcanzar un mayor rendimiento en las células necesarias, además de su automatización, para permitir el análisis simultáneo de un gran número de muestras.

El interés actual se ha centrado en la presencia de ADN fetal libre de células en el plasma materno y en la capacidad de cuantificar la concentración de ADN fetal masculino en embarazos con fetos varones utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa en tiempo real. Existen datos contradictorios con respecto a la concentración de ADN fetal libre de células en embarazos con trisomía 21; algunos estudios informan que los niveles están aumentados mientras que otros indican que no existen diferencias significativas con respecto a embarazos cromosómicamente normales. Aún está por ver si el ADN fetal libre se convertirá en otro marcador sérico materno en el cribado de la trisomía 21 (102).

Cribado de anomalías cromosómicas

El primer método de cribado para la trisomía 21, introducido a principios de los años 70, se basaba en la asociación con la edad materna avanzada. Resultaba aparente que la amniocentesis conllevaba un riesgo de aborto y esto, junto con las implicaciones económicas, suponía que el diagnóstico prenatal no podía ser ofrecido a la totalidad de la población embarazada. En consecuencia, la amniocentesis fue ofrecida inicialmente solo a las mujeres de un mínimo de 40 años de edad. De forma gradual, a medida que la práctica de la amniocentesis se extendió y aparentaba ser “segura”, el grupo de “alto riesgo” fue redefinido e incluyó mujeres de un mínimo de 35 años de edad; este grupo de “alto riesgo” constituía el 5% de la población embarazada.

En los últimos 40 años han surgido dos políticas dogmáticas en lo que a cribado se refiere. La primera, observada principalmente en países con sistemas privados de salud, se adhiere al dogma de los 35 años de edad o riesgo equivalente; dado que la edad materna de las mujeres embarazadas se ha incrementado en la mayoría de los países desarrollados, el grupo de “positivos” constituye ahora alrededor del 15% de los embarazos. La segunda política, instituida en países con sistemas públicos de salud, se adhiere al dogma de ofrecer técnicas invasivas al 5% de las mujeres con el mayor riesgo; en los últimos 20 años, el punto de corte para las técnicas invasivas se ha incrementado, por tanto, de 35 a 38 años (2) .

A finales de los años ochenta, se introdujo un nuevo método de cribado que tenía en cuenta no sólo la edad materna sino también la concentración de varios productos feto-placentarios en la circulación materna. A las 16 semanas de gestación, la mediana de las concentraciones séricas maternas de α -fetoproteína, estriol no conjugado, gonadotropina coriónica humana (hCG) (total y fracción β libre) e inhibina A en embarazos con trisomía 21 difieren lo suficiente de los valores normales para permitir el uso de combinaciones de algunas o todas estas sustancias en la selección de un grupo de “alto riesgo”. Este método de cribado es más efectivo que el que tiene en cuenta únicamente la edad materna y, con una misma tasa de

Introducción

técnicas invasivas (alrededor del 5%), puede identificar al 50–70% de los fetos con trisomía 21.

En los años noventa, se introdujo el cribado mediante la combinación de la edad materna y el grosor de la translucencia nucal fetal (TN) a las 10+6 –13+6 semanas de gestación. Este método ha demostrado ser capaz de identificar alrededor del 75% de los fetos afectados con una tasa de falsos positivos de aproximadamente el 5% (103).

Posteriormente, la edad materna se ha combinado con la TN y la bioquímica sérica materna (β -hCG libre y proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) para identificar en el primer trimestre al 85–90% de los fetos afectados (104). Además, el desarrollo de nuevos métodos de análisis bioquímico ha permitido el cálculo del riesgo en una única visita (*One-Stop Clinics for Assessment of Risk*, OSCAR) (105), (106).

Las ventajas de encontrar marcadores que permitan el cribado de cromosopatías en el primer trimestre son incuestionables, puesto que adelantar el diagnóstico disminuye la ansiedad de los padres y permite tomar decisiones terapéuticas más precozmente, de manera que las consecuencias físicas y psicológicas, en el caso de someterse a una interrupción voluntaria de la gestación, son mucho menores para la paciente. Una posible crítica a este planteamiento es que el cribado precoz va a identificar un alto porcentaje de fetos cuya evolución natural sería al aborto espontáneo, aunque esta crítica se puede realizar a cualquier estrategia de cribado, sea del primero o del segundo trimestre (104).

De este modo, se centró la atención en la búsqueda de marcadores bioquímicos útiles en el primer trimestre de la gestación.

En el año 2001, se encontró que en el 60–70% de los fetos con trisomía 21, el hueso nasal no era visible en la ecografía del primer trimestre y los resultados preliminares sugieren que este hallazgo puede incrementar la tasa de detección de la exploración del primer trimestre y la bioquímica sérica hasta más del 95%.

Método de cribado	TD (%)
Edad materna (EM)	30
EM y bioquímica en suero materno a las 15–18 semanas	50–70
EM y translucencia nucal (TN) a las 11–13 ⁺⁶ semanas	70–80
EM, TN y β -hCG libre y PAPP-A en suero materno a las 11–13 ⁺⁶ semanas	85–90
EM, TN y hueso nasal (HN) a las 11–13 ⁺⁶ semanas	90
EM, TN, HN y β -hCG libre y PAPP-A en suero materno a las 11–13 ⁺⁶ semanas	95

Tabla 5. Tasa de detección de los distintos métodos de cribado.

“*The Fetal Medicine Foundation*” (102).

Toda mujer tiene un cierto riesgo de que su feto este afectado por una anomalía cromosómica. Para calcular el riesgo individual, es necesario tener en cuenta el riesgo inicial o riesgo *a priori*, que depende de la edad materna y la edad gestacional, y multiplicarlo por una serie de cocientes de probabilidad (*likelihood ratios*), que dependen de los resultados de una serie de pruebas de cribado que se han llevado a cabo a lo largo del embarazo para determinar el riesgo específico de cada paciente.

El cociente de probabilidad de una determinada medida ecográfica o bioquímica se calcula dividiendo el porcentaje de fetos cromosómicamente anormales entre el porcentaje de fetos cromosómicamente normales con esa medida. Cada vez que se realiza una prueba, el riesgo *a priori* se multiplica por el *cociente de probabilidad* de esa prueba para calcular un nuevo riesgo (103). Este proceso de cribado secuencial requiere que las diferentes pruebas sean independientes entre sí. Si las pruebas no son independientes entre sí, se pueden utilizar otras técnicas más sofisticadas, que implican análisis multivariante, para calcular el cociente de probabilidad combinado. Con la introducción del *OSCAR*, el proceso de cribado secuencial puede realizarse en una única sesión alrededor de la semana 12 de embarazo (106).

Introducción

En 2003 se publican los primeros resultados del estudio multicéntrico *FASTER (First- and Second-Trimester Evaluation of Risk) TRIAL* (107), donde se analizan los distintos métodos de cribado en primer y segundo trimestre, no sólo para trisomía 21, sino también para otras aneuploidías (trisomía 13, 18 y síndrome de Turner).

Se comentan a continuación los parámetros que forman parte del cribado combinado del primer trimestre: edad materna, translucencia nucal y marcadores bioquímicos: PAPP-A y fracción libre de β -hCG ($f\beta$ -hCG).

Edad materna

El riesgo de muchas de las anomalías cromosómicas aumenta con la edad materna (figura 18). Además, dado que es probable que los fetos con anomalías cromosómicas mueran intraútero, el riesgo disminuye con la edad gestacional (figura 19). La estimación del riesgo de trisomía 21 al nacimiento en función de la edad materna se basa en estudios anteriores a la introducción del diagnóstico prenatal. En los últimos 15 años, con la introducción de la bioquímica sérica en sangre materna y el cribado ecográfico de anomalías cromosómicas en distintas etapas del embarazo, ha sido necesario establecer riesgos combinados (107).

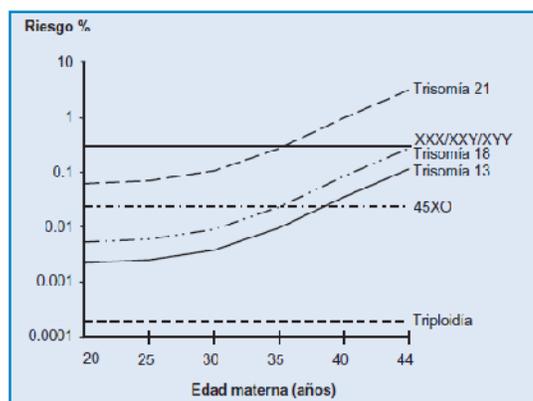


Figura 18. Riesgo de anomalías cromosómicas en función de la edad materna.

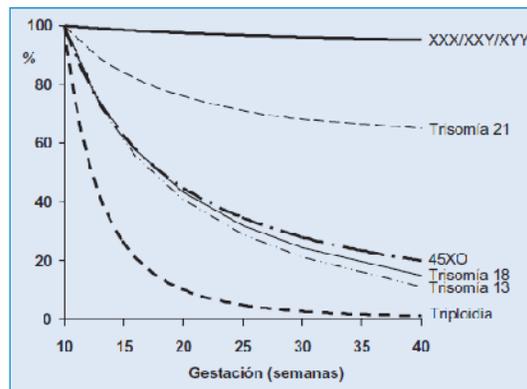


Figura 19. Riesgo de anomalías cromosómicas en función de la edad gestacional.

El índice de muerte fetal espontánea en la trisomía 21 entre la semana 12 (cuando se lleva a cabo el cribado mediante la TN) y la semana 40 es alrededor de un 30%; mientras que entre la semana 16 (cuando se realiza el cribado bioquímico del segundo trimestre) y la semana 40 es alrededor de un 20%. Métodos similares se han utilizado para calcular los riesgos de otras anomalías cromosómicas. El riesgo para las trisomías 18 y 13 aumenta con la edad materna y disminuye con la edad gestacional; el porcentaje de abortos o muertes fetales entre las semanas 12 y 40 es de aproximadamente el 80% (108). El síndrome de Turner resulta generalmente de la pérdida del cromosoma X paterno y, por tanto, la frecuencia en la concepción de embriones con cariotipo 45X, al contrario que en las trisomías, no tiene relación con la edad materna. La prevalencia es de alrededor de 1/1.500 en la semana 12, 1/3.000 en la semana 20 y 1/4.000 en la semana 40. En lo que se refiere a las otras anomalías de los cromosomas sexuales (47,XXX, 47,XXY y 47,XYY) no existen cambios significativos con la edad materna, y dado que el porcentaje de muertes fetales no es mayor que en los fetos cromosómicamente normales, la prevalencia total (alrededor de 1/500) no disminuye con la edad gestacional. Las poliploidías afectan a alrededor del 2% de los embarazos detectados pero son altamente letales y por lo tanto muy rara vez se observan en recién nacidos vivos; las

Introducción

prevalencias a las 12 y 20 semanas son de alrededor de 1/2.000 y 1/25.000, respectivamente (109).

Translucencia nucal

La TN es la apariencia ecográfica del acúmulo subcutáneo de líquido detrás del cuello fetal en el primer trimestre de la gestación.

Alrededor del 75% de los fetos con trisomía 21 tienen aumentado el grosor de la translucencia nucal (TN) y entre el 60–70% carece de hueso nasal (figuras 20 y 21) (102).



Figura 20. Imagen ecográfica de un feto de 12 semanas con trisomía 21 que muestra el aumento de TN y la ausencia de hueso nasal.

En el primer trimestre se utiliza el término translucencia, independientemente de la presencia de septos o de si está limitado al cuello o envuelve a la totalidad del feto. Durante el segundo trimestre, la translucencia generalmente se resuelve y, en algunos casos, progresa a edema nucal o higroma quístico con o sin hidrops generalizado. Ni la incidencia de anomalías cromosómicas ni el pronóstico pueden predecirse por la apariencia ecográfica de la lesión.

El aumento de la TN se asocia a la trisomía 21, el síndrome de Turner y otras anomalías cromosómicas, así como a múltiples malformaciones fetales y síndromes genéticos (110).

La incidencia de estas anomalías está relacionada con el grosor, más que con la apariencia, de la TN. Además, es posible estandarizar y auditar los resultados de una medida pero no los de una apariencia subjetiva.

La capacidad de medir la TN de forma fiable depende de una formación adecuada y de la adopción de una técnica estándar que permita conseguir uniformidad de resultados entre distintos ecografistas (102).



Figura 21. Feto con fluido subcutáneo acumulado en la parte posterior del cuello. Imagen cedida por la Dra. Eva Pajkrt, Universidad de Amsterdam, a la *Fetal Medicine Foundation*.

En uno de los primeros estudios publicados sobre la utilidad de la TN para la detección de cromosopatías, Nicolaides et al. (1992) establecieron un valor de la TN de 3 mm como punto de corte para establecer el riesgo aumentado de cromosopatía, y hallaron lo siguiente:

- La incidencia de fetos con TN mayor o igual a 3 mm fue del 6%.
 - La presencia de TN aumentada incrementa 10 veces el riesgo de cromosopatía, y la ausencia de TN aumentada disminuye este riesgo 3 veces.
 - El riesgo de alteración en los cromosomas aumenta de forma directamente proporcional al valor de la TN.
-

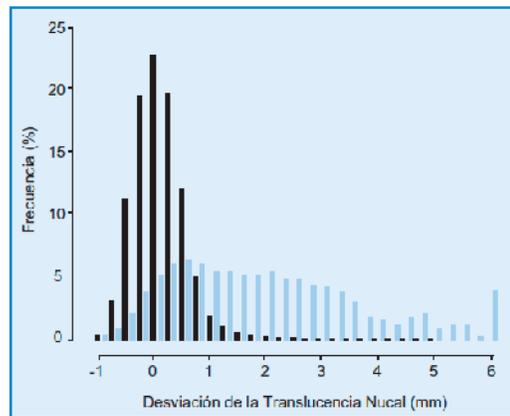


Figura 22. Distribución del grosor de la TN expresada como desviación respecto a la mediana normal para la LCC (delta TN) en fetos euploides (barras negras) y con trisomía 21 (barras azules) (102).

La medida de la TN es independiente de la raza, la paridad, el hábito tabáquico, la presencia de diabetes, el uso de técnicas de reproducción asistida, el sexo fetal o la metrorragia en el primer trimestre (111). El punto de corte de 3 mm establecido inicialmente, actualmente en la mayoría de los centros se sustituye por el valor del P₉₅ la TN, para cada longitud cráneo-caudal (LCC o CRL).

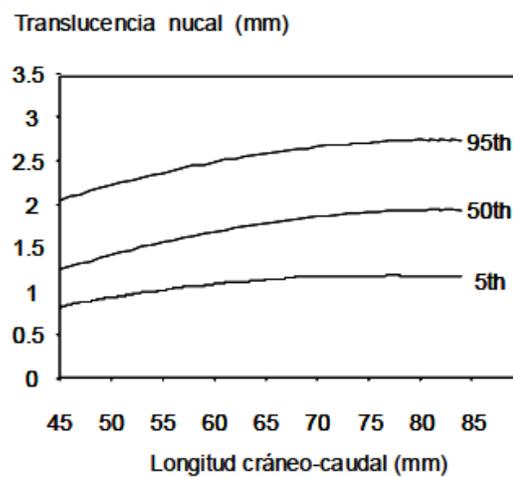


Figura 23. Valores normales de la TN (media, percentil 5 y 95) en relación a la LCC (102).

Otros marcadores ecográficos del primer trimestre

El hueso nasal no es visible mediante ecografía entre las 10+6–13+6 semanas en el 60–70% de los fetos con trisomía 21 y en alrededor del 2% de los fetos cromosómicamente normales.

Anomalías en la onda de velocidad de flujo del ductus venoso se observan en alrededor del 80% de los fetos con trisomía 21 y en el 5% de los fetos con cariotipo normal.

De forma similar, la prevalencia de otros marcadores ecográficos, como el onfalocele, la megavejiga, y la arteria umbilical única, es mayor en ciertas anomalías cromosómicas que en fetos cromosómicamente normales.

Cada uno de estos marcadores ecográficos está asociado a un cociente de probabilidad, que puede multiplicarse por el riesgo *a priori* para calcular el nuevo riesgo (103).

Marcadores bioquímicos

Hay estudios retrospectivos desde principios de los años noventa (112) que evalúan la posible utilidad de algunos parámetros bioquímicos. Se halló cierta utilidad de la AFP en la detección de cromosopatías en primer trimestre, pero en la mayoría de las publicaciones se concluyó que los marcadores empleados en el segundo trimestre no resultaban de utilidad en el primero, con la notable excepción de la $f\beta$ -hCG (113), y se encontró que en combinación con la PAPP-A, ambos marcadores podían ofrecer una sensibilidad similar a los del segundo trimestre con la misma tasa de falsos positivos (114). Spencer *et al.*(115) hallaron una correlación débil, pero significativa, entre $f\beta$ -hCG y PAPP-A, expresados en múltiplos de la mediana para cada edad gestacional (MoM). No se halló correlación entre estos marcadores bioquímicos y la TN. El bajo grado de correlación entre $f\beta$ -hCG y PAPP-A hace que la sensibilidad de ambos marcadores juntos sea mejor que la de cada uno de ellos independientemente, luego el cribado conjunto alcanzará una mayor tasa de detección, y por el mismo motivo la tasa es aún más alta cuando se combina con la edad los marcadores bioquímicos y la TN (116).

PAPP-A

La PAPP-A es producida por el trofoblasto placentario desde el día 21 del embarazo. Sus niveles en suero materno aumentan rápidamente doblando sus valores en 6 días, durante el primer trimestre (figura 24). En los embarazos normales su concentración se eleva con la edad gestacional hasta el momento del parto, momento a partir del cual sus niveles descienden rápidamente, con una vida media de 3-4 días (117).

Además del tejido placentario, la PAPP-A se presenta en una amplia variedad de tejidos y órganos reproductores, como en las células de la granulosa y en el líquido folicular ovárico, en la mucosa de la trompa de Falopio, en la mucosa cervical y endometrial, en los testículos y en el líquido seminal (118) y no reproductores, como el riñón y el colon (119), pero en concentraciones mucho más bajas que en la gestación. La PAPP-A es secretada también por osteoblastos y por las células musculares lisas vasculares.

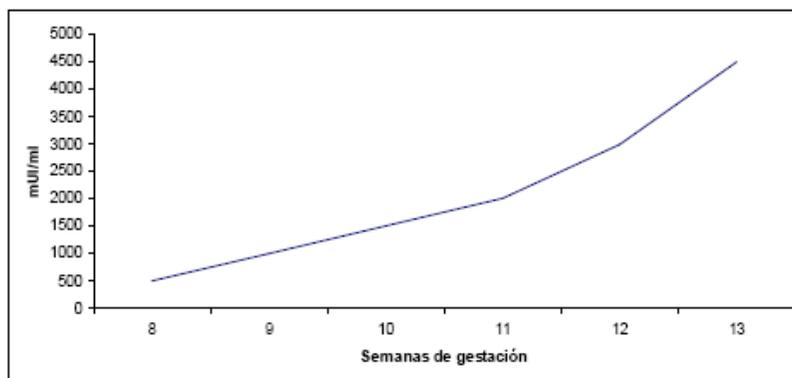


Figura 15.

Figura 24. Valores de PAPP-A a lo largo de la gestación.

La función biológica de la PAPP-A en la reproducción es aún desconocida. Algunos autores sugieren que tiene un papel importante en el fenómeno de reconocimiento molecular asociado al crecimiento y función placentaria. La PAPP-A puede servir para inhibir la respuesta

inmune materna hacia el espermatozoides y el óvulo fertilizado (120) y, cuando la placenta está establecida, la PAPP-A se une a las microvellosidades del sincitiotrofoblasto para evitar el reconocimiento inmunológico materno (121).

La determinación de la PAPP-A tiene utilidad en el cribado de síndrome de Down fetal en el primer trimestre de embarazo, de forma que una disminución de los valores circulantes se relaciona con una función placentaria anómala. También se ha estudiado y se está investigando la asociación de niveles séricos de PAPP-A bajos con la muerte fetal, la amenaza de aborto, parto pretérmino, crecimiento intrauterino retardado (CIR), diabetes gestacional, desprendimiento de placenta y trastornos hipertensivos del embarazo (112), (122), (123).

β -hCG

La hCG es una hormona glucoproteica que se produce casi exclusivamente durante el embarazo, en el sincitio de la placenta, con actividad biológica idéntica a la LH.

Se trata de una glucoproteína con un elevado contenido de hidratos de carbono (30%), la molécula es un heterodímero, compuesto por 2 subunidades distintas, designadas como alfa y beta, que están unidas por enlaces no covalentes, y se mantienen unidas mediante fuerzas electrostáticas e hidrofóbicas. No existe actividad biológica intrínseca de las subunidades separadas (115).

La síntesis de las cadenas alfa y beta de la hCG se regula independientemente. Un solo gen codifica las subunidades alfa, sin embargo existen ocho genes separados, en el cromosoma 9, que codifican la β -hCG. La tasa de síntesis de las subunidades beta es limitante en la formación de la molécula completa de la hCG ya que hay un exceso de subunidades alfa de la hCG en la placenta y en el plasma de las mujeres. (124).

Se detecta en sangre materna a los 8-9 días de la ovulación, poco después del anidamiento del blastocisto sobre el endometrio. Los niveles se elevan rápidamente hasta un máximo entre las

Introducción

10-12 semanas post-ovulación. Luego, descienden hasta una meseta que se mantiene desde las semanas 16-20 post-ovulación hasta el término del embarazo (125).

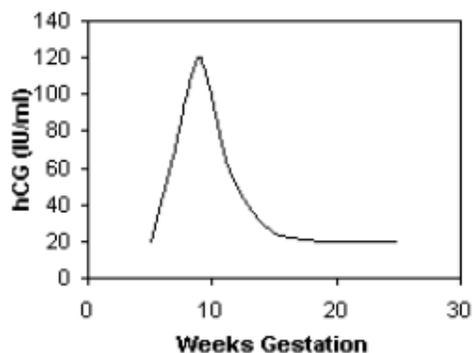


Figura 25. Valores de β -hCG durante el embarazo

El papel mejor conocido de la hCG en el embarazo es el rescate y mantenimiento de la función del cuerpo lúteo durante las etapas iniciales en la gestación, esto es, la producción continua de progesterona por el ovario hasta el momento en que el trofoblasto pueda sintetizar cantidades suficientes de progesterona con el fin de mantener el embarazo (126).

Parece existir otra importante función de la hCG, y es su papel en la diferenciación sexual masculina. La secreción de testosterona testicular fetal es máxima en el mismo estadio de la gestación en el que la tasa de secreción placentaria de hCG alcanza sus mayores niveles. Así, en un momento crítico en la diferenciación sexual del feto masculino, la hCG en el plasma fetal actúa como un sustituto de la LH y estimula la síntesis de testosterona por las células de Leydig de los testículos fetales y promueve así, la diferenciación sexual masculina.

Otros usos clínicos son su monitorización y seguimiento en casos de embarazo extrauterino como respuesta a tratamiento médico con metotrexate; marcador tumoral de seminomas, coriocarcinomas, tumores del lecho placentario, molas hidatiformes; empleo en fertilidad como inductor de la ovulación en sustitución de LH...

Nicolaides *et al.* relacionaron directamente niveles bajos de β -hCG con diabetes gestacional (127), aunque estudios posteriores no encuentran significación estadística entre sus niveles y diversas complicaciones perinatales (112), (128), (129).

6.2. DIABETES GESTACIONAL

Definición

Es la disminución de la tolerancia a los hidratos de carbono que se diagnostica por primera vez durante la gestación, independientemente de la necesidad de tratamiento insulínico, grado del trastorno metabólico o su persistencia una vez finalizado el embarazo.

Este diagnóstico obliga a una reclasificación de la alteración metabólica en el post-parto.

Patogenia

En la embarazada normal, en el 2º trimestre se va desarrollando:

- ✓ Aumento de la resistencia periférica a la insulina, a nivel de post-receptor, mediada por los altos niveles plasmáticos de hormonas diabetógenas (prolactina, lactógeno placentario, progesterona y cortisol). Este aumento se da en la segunda mitad del embarazo y alcanza su máximo en la semana 32.
- ✓ Aumento de las demandas energéticas y de insulina necesarias para producir el aumento de volumen corporal.

Como respuesta a la insulín-resistencia hay un aumento en la secreción de insulina, pero hay gestantes que no consiguen una respuesta compensatoria adecuada y desarrollan una diabetes gestacional, que se caracteriza tanto por una hiperglucemia postprandial como por una hipoglucemia de ayuno.

Implicaciones

La incidencia observada en nuestra población es muy elevada (10 %) (130). Aunque de más fácil control que la diabetes pregestacional, la diabetes gestacional presenta también riesgos

incrementados en relación con el trastorno metabólico. No existirán, en general, complicaciones maternas agudas puesto que existe una buena reserva insular pancreática, así como tampoco embriopatía diabética, por presentarse la hiperglucemia con posterioridad al periodo de la organogénesis. Sin embargo, puede aparecer una fetopatía diabética con hiperinsulinismo fetal, macrosomía, hipoxia y acidosis fetal y metabolopatía neonatal de igual manera que en la diabetes pregestacional.

Diagnóstico

Cribado: se realiza mediante la prueba de O'Sullivan: determinación de la glucemia en plasma venoso una hora después de la administración por vía oral de 50 g de glucosa.

Se considerara como resultado patológico una glucemia ≥ 140 mg/dL (7,8 mmol/L). Este cribado se realizará:

- ✓ En el primer trimestre en gestantes de alto riesgo:
 - edad > 35 años
 - obesidad (IMC > 30)
 - antecedentes personales de diabetes gestacional u otras alteraciones del metabolismo de la glucosa
 - resultados obstétricos previos que hagan sospechar una diabetes no diagnosticada
 - historia de diabetes en familiares de primer grado
- ✓ En el segundo trimestre: cribado universal. Se realiza ya en período catabólico, entre la semana 24 y 28 a todas las gestantes no diagnosticadas previamente.
- ✓ En el tercer trimestre a las gestantes que no han sido estudiadas en el segundo trimestre y a aquellas en las que el estudio fue negativo pero que posteriormente desarrollan complicaciones que característicamente se asocian a la diabetes gestacional (macrosomía, polihidramnios...); en estos casos se obviaré la prueba de despistaje, y se realizara directamente un test de sobrecarga oral de glucosa de 3 horas (TSOG).

Introducción

Así mismo, en los casos test de O'Sullivan patológico con TSOG normal en el primer trimestre, a las 24-28 semanas se realizara directamente el TSOG.

Cuando el test de O'Sullivan resulte positivo se procederá a la confirmación diagnóstica mediante la práctica de un TSOG.

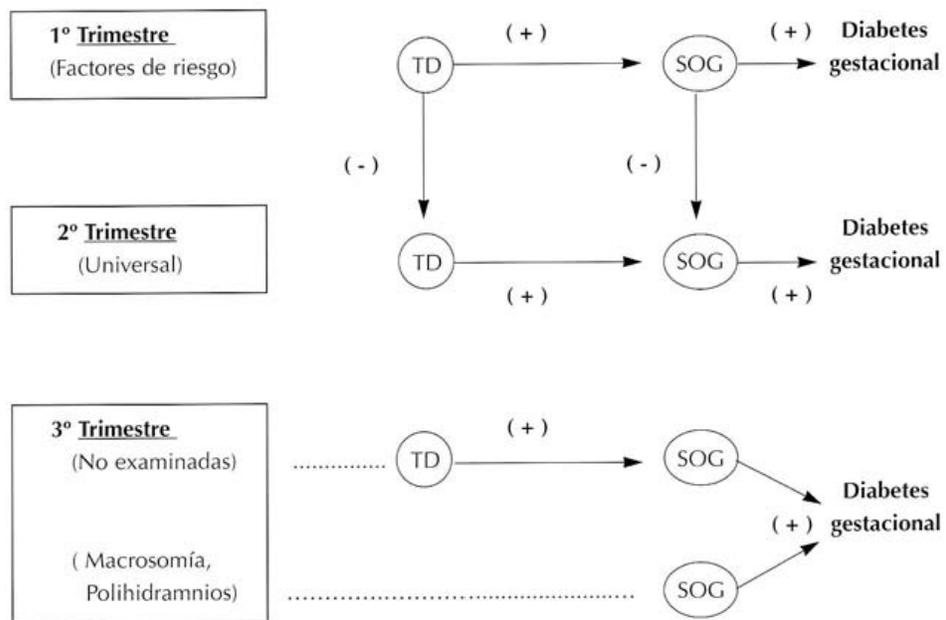


Figura 26. Estrategia diagnóstica de Diabetes Gestacional en el embarazo

(TD: test de despistaje; SOG: sobrecarga oral de glucosa con 100 g) (130).

Diagnóstico.

Test de sobrecarga oral de glucosa (TSOG): determinación en plasma venoso de la glucemia en ayunas (8-14 horas) y después de la administración de 100 g de glucosa, a los 60, 120 y 180 minutos. La mujer debe estar sentada y sin fumar. Precisa dieta los 3 días previos que no sea restrictiva en hidratos de carbono o por lo menos con un aporte diario superior a 150g.

Dos glucemias basales >126 mg/dL, en días diferentes, o al azar > 200 mg/dL, ratifican el diagnóstico de DG y excluyen la necesidad de realizar un TSOG.

Se utilizan los criterios diagnósticos de la *National Diabetes Data Group* (NDDG) y el 3° *Workshop-Conference on Gestacional Diabetes Mellitus* tras desestimar en nuestra población la conveniencia de cambiar a los criterios de Carpenter y Constan propuestos por el 4° *Workshop-Conference on Gestacional Diabetes Mellitus* y la *American Diabetes Association* (ADA). Se considerara diagnóstico de DG el hallazgo de dos o más valores superiores a los siguientes:

Basal-----105 mg/dL-----5,8mmol/L

1 hora-----190 mg/dL-----10,6mmol/L

2 horas----165mg/ dL -----9,6mmol/L

3 horas----145mg/ dL -----8,1mmol/L

En caso de un único valor alterado (intolerancia a la glucosa) se repetirá el TSOG transcurridas 4 semanas.

Control metabólico durante el embarazo

Una vez efectuado el diagnóstico de la paciente debe iniciar tratamiento lo antes posible, por lo que es citada en la Unidad de Alto Riesgo de nuestro Servicio, cuyos propósitos son:

-Explicar de manera comprensible en que consiste la diabetes gestacional y la repercusión que puede tener sobre su salud y la del feto.

-Remitir a la gestante al especialista en Endocrinología y Nutrición, quien valora la necesidad de tratamiento.

El principal objetivo del control metabólico consiste en mantener la euglucemia para evitar complicaciones obstétricas y perinatales sin provocar perjuicios para la salud materna. Los valores óptimos de las glucemias capilares deben ser inferiores a:

Introducción

Basal-----95 mg/dL-----,3 mmol/L

Postprandial 1 h.---140 mg/ dL ----7,8mmol/L

Postprandial 2 h---120 mg/ dL ----6,7mmol/L

Para lograrlo deberemos seguir las siguientes pautas:

- ✓ Dieta, que será: normo calórica, no restrictiva, adaptada a las necesidades nutricionales y al estilo de vida de cada mujer. Con una proporción de 15-20 % de proteínas, 30 % de grasas (monoinsaturadas), 50-55% de carbohidratos de absorción lenta y 6 tomas diarias para evitar hipoglucemias en ayunas e hiperglucemias postpandriales.
- ✓ Ejercicio físico. Aumenta el consumo de glucosa y mejora la sensibilidad a la insulina. En general se aconseja ejercicio aerobio moderado con asiduidad (por ejemplo, paseo de una hora diaria). Si hay una contraindicación pueden realizarse ejercicios con las extremidades superiores.
- ✓ Tratamiento adicional. Si no se han conseguido los objetivos del control metabólico, a pesar de la dieta y el ejercicio. También debe valorarse en caso de aparecer complicaciones sugestivas de diabetes gestacional: macrosomía e hidramnios. Aunque hay estudios que describen resultados satisfactorios en gestantes tratadas con glibenclamida, la insulina es el fármaco de elección.

Control obstétrico

El seguimiento y control obstétrico se hace en la Unidad de Alto Riesgo, sobre todo en aquellos casos con mal control metabólico y/o tratamiento insulínico en los que se iniciará control cardiotocográfico fetal a las 36-37 semanas con periodicidad semanal.

Finalización de la gestación

Si existe un buen control metabólico la finalización y asistencia al parto de estas pacientes no debe diferir de las gestantes sin diabetes gestacional.

Debe monitorizarse la glucemia capilar (glucemia capilar entre 70-95 mg/dL (3,9-6,1 mmol/L) sin cetonuria). Es preciso suministrar un aporte suficiente de glucosa por vía parenteral para evitar la cetosis de ayuno: con glucemias normales (<95 mg/dL) un suero glucosado al 5%. Con glucemias altas suero glucosado al 10%, 500 mL cada 6h junto con la administración de insulina rápida endovenosa a la dosis siguiente.

< 70 mg/dL	0 Unidades (UI)
70-100 mg/ dL	1UI
101-130 mg/ dL	2UI
131-160 mg/ dL	3UI
161-190 mg/ dL	4UI
> 190 mg/ dL	5UI

Tabla 6. Tratamiento con insulina en función de la glucemia

Tras el parto se suspenderá el tratamiento y se realizarán controles glucémicos iniciales para confirmar la situación metabólica en el post-parto inmediato.

Los cuidados del recién nacido difieren de los establecidos en la gestante sin diabetes gestacional, en la necesidad de prevenir, detectar y tratar la hipoglucemia neonatal.

Seguimiento postparto

Se procederá a la reclasificación metabólica de la diabetes gestacional. Para ello, a partir de las 6-8 semanas postparto y/o una vez finalizada la lactancia, se practica una sobrecarga oral de glucosa (75 g) de dos horas, según la metodología empleada en la población no gestante.

Introducción

Debe informarse a estas pacientes del riesgo de diabetes en futuras gestaciones, para tratar de realizar un diagnóstico precoz. Asimismo, hay que informar del riesgo de diabetes en un plazo más o menos largo, para controlar los factores de riesgo (principalmente el peso) en la medida de lo posible (130).

6.3. CRECIMIENTO INTRAUTERINO RETARDADO

La definición más actual y dinámica del CIR podría ser la siguiente: peso fetal estimado por ecografía entre el percentil 3-10 asociado al Índice de pulsatilidad (IP) del Doppler de la arteria umbilical por encima del percentil 95 para la edad gestacional o bien peso fetal estimado por ecografía por debajo del percentil 3 independientemente del estudio hemodinámico Doppler (131).

Es fundamental diferenciar los fetos con CIR de los fetos identificados como pequeños para la edad gestacional (PEG). Se definen como PEG, los fetos con un peso fetal inferior al percentil 10, pero que carecen de alteraciones en el estudio Doppler.

Otra clasificación, según la SEGO (132), es que todos los fetos con peso inferior al percentil 10 son fetos PEG y a su vez podemos clasificarlos en varios grupos:

- ✓ PEG constitucional (80-85%). Sin alteraciones estructurales, líquido amniótico normal, Doppler de la arteria umbilical normal y velocidad de crecimiento normal.
- ✓ PEG anómalo (5-10%). Con anomalías genéticas, estructurales o secundarias a infección. Corresponden a los tradicionalmente llamados CIR simétricos.
- ✓ Crecimiento intrauterino restringido (CIR) (10-15%). Son aquellos que presentan una función placentaria alterada, identificada por Doppler anómalo de la arteria umbilical o reducción de la velocidad de crecimiento.

Podemos decir que el PEG es un término más amplio que engloba al CIR y al feto pequeño sano.

Introducción

Patogenia

El crecimiento fetal normal ocurre en tres fases bien diferenciadas. En la primera fase, que dura hasta la semana 16 de gestación, se produce un rápido aumento del número de células. Es la fase de hiperplasia celular. En la segunda fase, ocurre tanto un incremento del número de células como un aumento del tamaño de las mismas. A partir de las 32 semanas predomina el crecimiento; es la fase de la hipertrofia celular.

Este crecimiento anómalo se manifiesta fundamentalmente de dos formas. Cuando más precoz actúa la enfermedad o "noxa", más probabilidad tiene el feto de ser simétrico y es más probable que su etiología sea genética, infecciosa, por afectación severa vascular materna o por alteración cromosómica. Constituyen el 20-30% de los fetos con crecimiento anómalo. Si la noxa actúa más tarde, se afecta el crecimiento de las células, lo que implica una disminución del crecimiento que implica más a unos órganos que a otros. Existe una mayor disminución del abdomen que del perímetro cefálico y corresponde al 70-80% de los crecimientos anómalos. Se piensa que es la respuesta adaptativa fetal a un ambiente hostil, lo que le lleva a redistribuir el flujo sanguíneo a favor de órganos vitales (cerebro, corazón, suprarrenales, placenta), en detrimento de otros (vísceras abdominales, pulmones, músculos, piel...).

Son varias las situaciones que llevan a un CIR. Estas causas pueden ser maternas, uterinas, placentarias o fetales. Estas condiciones actuarían a través de un aporte disminuido de oxígeno y nutrientes a la placenta, menor paso transplacentario de éstos, utilización fetal alterada o disregulación del proceso de crecimiento (132).

Diagnóstico y manejo

El diagnóstico es clínico (debe medirse la altura uterina en cada visita de rutina de la gestación: paciente en decúbito supino, medición en centímetros desde fundus a pubis: si altura uterina por debajo del percentil 10 para edad gestacional, se solicitará ecografía) pero

también y sobre todo ecográfico. Para la correcta estimación del peso fetal por ecografía se debe comprobar que la datación de la gestación es correcta en base a la primera ecografía realizada y calcular el peso fetal estimado según los parámetros de Hadlock, que incluyen: diámetro biparietal, perímetro craneal, perímetro abdominal y longitud del fémur.

Se estimará el percentil según la edad gestacional por las tablas de la población española.

Debe realizarse una historia clínica detallada, haciendo especial atención a:

- Hábitos tóxicos: tabaco, alcohol, drogas, medicación, trabajo...
- Peso y talla maternos y paternos, peso de la paciente al nacimiento, tensión arterial al inicio de la gestación.
- Historia sexual de la pareja: tiempo de relación, tipo de contracepción, técnicas de reproducción asistida.
- Historia clínica obstétrica previa: peso neonatal de hijos anteriores, antecedentes de óbito fetal, preeclampsia, restricción de crecimiento, abortos de repetición, desprendimiento de placenta, prematuros...
- Historia médica: TA, enfermedades renales, autoinmunes, trombosis.

El estudio ecográfico detallado debe incluir:

- Morfología fetal, placenta y valoración del líquido amniótico.
- Marcadores de cromosomopatía.
- Ecocardiografía si el CIR se manifiesta antes de la semana 28.
- Estudio hemodinámico Doppler: IP de la arteria umbilical (AU), IP de la arteria cerebral media (ACM), Índice cerebro-placentario ($ICP=IPACM/IPAU$), IP medio del IP de cada arteria uterina($IPmUt$), IP del Ductus venoso (DV), pulsatilidad de la vena umbilical. Los datos correspondientes a los percentiles de estas mediciones se muestran en la siguiente tabla:

Introducción

EG (s)	IPAU (p95) ¹	IPACM(p5) ¹	ICP (p5) ²	PVS (1.5MoM) ³	IPDV (p95) ⁴	IPCVC1 (p95) ⁵	IPmUt (p95) ⁶
20	2,01	1,37	0,65	38	0,89	0,81	-
21	1,96	1,4	0,75	40	0,88	0,78	-
22	1,9	1,45	0,85	42	0,87	0,75	-
23	1,85	1,47	0,92	44	0,86	0,72	-
24	1,79	1,5	1	46	0,85	0,68	1,30
25	1,73	1,51	1,05	48	0,83	0,66	1,24
26	1,69	1,52	1,1	50	0,82	0,64	1,18
27	1,64	1,53	1,15	52	0,81	0,62	1,13
28	1,6	1,53	1,2	55	0,80	0,60	1,08
29	1,58	1,53	1,23	58	0,79	0,57	1,04
30	1,54	1,52	1,25	61	0,78	0,55	1,00
31	1,5	1,51	1,27	64	0,76	0,53	0,97
32	1,48	1,5	1,28	67	0,75	0,52	0,94
33	1,46	1,47	1,27	70	0,74	0,50	0,92
34	1,43	1,43	1,27	73	0,73	0,48	0,90
35	1,42	1,4	1,25	76	0,72	0,47	0,88
36	1,41	1,37	1,22	80	0,71	0,45	0,87
37	1,4	1,32	1,17	84	0,70	0,43	0,86
38	1,4	1,28	1,13	-	0,68	0,41	0,85
39	1,4	1,21	1,08	-	0,89	0,40	0,85
40	1,4	1,18	1	-	0,88	0,39	0,85

Tabla 7. Percentiles de los distintos índice Doppler empleados en el diagnóstico del CIR.

Referencias: **1** Arduini D J Perinat Med 1990;18:165. **2** Baschat AA UOG 2003 ;21:124 **3** Mari G N Engl J Med 2000;342:9 **4** Hecher K UOG 1994;4:381 **5** Rizzo G UOG 1996;7:401 **6** ICGON.

(131).

En caso de CIR severo (<28 semanas) habrá que valorar la realización de amniocentesis para determinar serologías maternas y descartar infección por *Toxoplasma*, *Rubéola*, *Citomegalovirus* y *Herpes* (TORCH).

Como pruebas complementarias y de seguimiento deberían realizarse: cariotipo, monitorización no estresante a partir de la semana 28, analítica completa, control de TA y proteinuria y determinación de anticuerpos antifosfolípido (133).

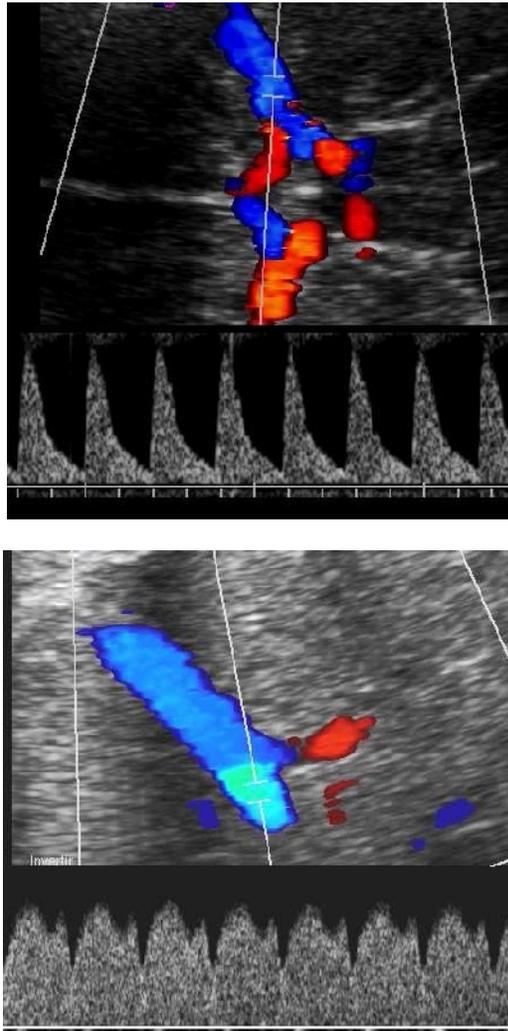


Figura 27. Valoración ecográfica de las arterias cerebral media (imagen superior) y ductus venoso (imagen inferior). Guías clínicas en Medicina Fetal y Perinatal. ICGON.

Hospital Clinic. Barcelona (131).

Los CIR a su vez se clasifican en distintos grupos en función de sus características ecográficas. Este tipo de clasificaciones sufren constantes modificaciones dados los avances en la exploración ecográfica y sobre todo del estudio Doppler, incorporándose cada vez más parámetros y medidas de diferentes vasos fetales y maternos. Un ejemplo de una de estas clasificaciones y su manejo se expone en la figura 28.

Introducción

Predicción

La predicción de las gestaciones destinadas a desarrollar un CIR nos proporcionaría la posibilidad de una mayor vigilancia y control para eventualmente intervenir y mejorar el resultado perinatal. Realmente las intervenciones que podemos realizar son escasas y se restringen a evitar factores de riesgo y a programar un parto en el momento adecuado para disminuir las secuelas del CIR (132).

Historia obstétrica y exploración.

Una adecuada anamnesis sigue siendo indispensable en el control prenatal para poder seleccionar una población sobre la que llevar a cabo un seguimiento más estrecho del crecimiento y bienestar fetal. Son factores de riesgo de CIR: tabaquismo, drogas, historia previa de fetos con CIR, índice de masa corporal <19, malformaciones uterinas, miomas, edad materna avanzada (>40 años), enfermedades maternas (sobre todo renales y vasculares) y complicaciones de la gestación como los trastornos hipertensivos.

Cribado bioquímico.

Se han estudiado varias sustancias para la predicción de fetos con CIR, en el primer trimestre. No se ha demostrado la utilidad de la PAPP-A ni de la β -hCG (134). Recientemente, se ha observado una elevación de la AFP (135) en los fetos que desarrollarán un CIR. Sin embargo, son necesarios estudios adicionales que contrasten su utilidad clínica. En general, el valor predictivo positivo de los diferentes marcadores es bajo, al menos cuando los parámetros se toman de forma aislada. Incluso cuando se asocian varios de ellos, no tienen suficiente sensibilidad y especificidad para aplicarlos poblacionalmente (136). En un intento por mejorar el poder predictivo, se han asociado marcadores bioquímicos y ecográficos (Doppler de las arterias uterinas) (137).

Cribado ecográfico.

El mejor predictor ecográfico de CIR es el que proporciona un estudio de las ondas de velocidad de flujo anómalas de las arterias uterinas (figura 20). Refleja la elevada resistencia de los vasos arteriales maternos que nutren la placenta y es consecuencia de una deficiente invasión trofoblástica de las arterias espirales. Un reciente meta-análisis sugiere que el Doppler de las arterias uterinas es mejor predictor de preeclampsia que de CIR y algunos grupos recomiendan su uso en clínica en el 2º trimestre (138). No obstante, estos estudios necesitan confirmación y de momento no se puede recomendar su uso de forma rutinaria.

En el primer trimestre, en pacientes de bajo riesgo, el IP de las arterias uterinas tiene una sensibilidad del 28 % para los casos de CIR que parieron antes de la 32ª semana. Cuando las determinaciones se hacen en la 23ª semana, la sensibilidad se sitúa entre 21-56% para el CIR aislado, aumentando en los casos en los que el parto acontece de forma más prematura al 70% (34 semanas) y si se asocia a preeclampsia hasta el 93% (136). En la 23ª-24ª semana, el *notch* protodiastólico bilateral de las arterias uterinas tiene una sensibilidad hasta del 85% para la predicción de CIR e hipertensión inducida por la gestación. En general, el estudio de las ondas de velocidad de flujo de las arterias uterinas, detecta mejor los casos de peor resultado que requieren una terminación más precoz del embarazo (136).

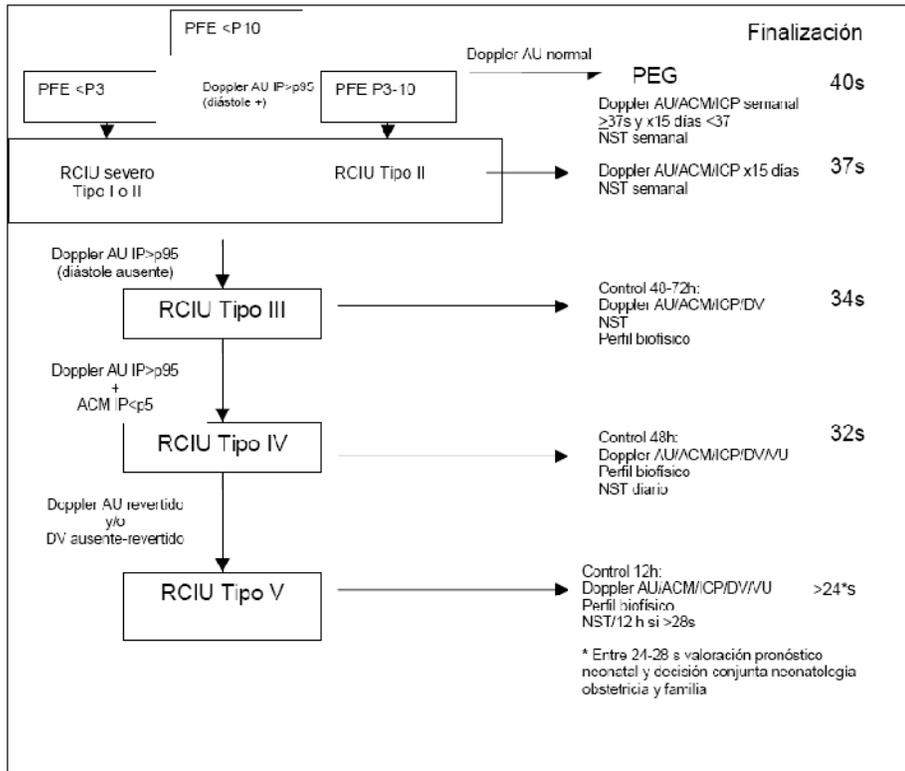


Figura 28. Clasificación y manejo del CIR Protocolo del Hospital Materno- Infantil Vall de Hebrón 2007 (133) .



Figura 29. Valoración ecográfica de la arteria uterina (131).

6.4. ESTADOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO

Concepto y prevalencia

Con la denominación de estados hipertensivos del embarazo (EHE) se engloban cuadros muy diferentes desde el punto de vista etiopatogénico y pronóstico. La SEGO (139) recomienda seguir la clasificación del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG):

- ✓ **Hipertensión crónica:** hipertensión arterial (HTA) que está presente antes del embarazo o que se diagnostica antes de la semana 20 de gestación.
- ✓ **Hipertensión inducida por la gestación:** HTA que aparece después de las 20 semanas de gestación. Se subdivide en:
 - Hipertensión gestacional: proteinuria negativa y estudio Doppler uterino normal. Este grupo se reclasifica transcurridas las 12 primeras semanas postparto en hipertensión transitoria, si se normaliza la tensión arterial o en hipertensión crónica cuando ésta no se normaliza.
 - Preeclampsia: proteinuria positiva y/o estudio Doppler uterino patológico.
- ✓ **Preeclampsia sobreañadida:** empeoramiento brusco de la HTA y/o aparición o empeoramiento de proteinuria y/o aparición de signos o síntomas de afectación multiorgánica en una paciente con HTA crónica y/o proteinuria previa.
- ✓ **Eclampsia:** aparición de convulsiones tipo gran mal o coma no atribuibles a otras causas.
- ✓ **Síndrome de HELLP** (*hemolysis, elevated liver enzyme levels and a low platelet count*) variante de la preeclampsia grave que se diagnostica si aparece:
 - Hemólisis: LDH > 600 UI/L + presencia de esquistocitos y/o haptoglobina < 0.3 g/L.
 - GOT y/o GPT > 62 UI/L.
 - Plaquetas < 100.000/ μ L.

Introducción

El síndrome se considerará incompleto cuando falte alguno de los tres criterios.

Considerándose:

Hipertensión: presión arterial igual o superior a 140 mmHg la sistólica o 90 mmHg la diastólica, determinadas en dos ocasiones separadas por un mínimo de 4 horas.

Proteinuria: existencia de 300 mg o más de proteínas en orina de 24 horas o bien 30 mg/dL en una muestra aislada o la presencia de 2+ en tira reactiva en dos muestras separadas.

Edema: hinchazón clínicamente evidente o aumento de peso marcado sin edema presente. Aunque el edema es un hallazgo habitual en las gestantes, el edema que aparece en la preeclampsia es un edema patológico, y no solo se manifiesta en las partes declives, sino que suele incluir la cara y las manos.

Preeclampsia grave cuando cumple alguna de las siguientes condiciones:

- Tensión arterial de 160 y/o 110 mmHg o más.
- Proteinuria de 2 g o más en 24 horas.
- Creatinina sérica mayor de 1,2 mg/dL.
- Menos de 100.000 plaquetas/mL o bien anemia hemolítica con microangiopatía.
- Enzimas hepáticas por encima de los niveles normales del laboratorio (LDH > 600 UI/L).
- Cefalea, alteraciones visuales o dolor epigástrico.
- Hemorragia retiniana, exudado en fondo de ojo o papiledema.
- Edema pulmonar.

Preeclampsia tardía: aquella que permite el parto pasada la semana 34 de gestación.

Preeclampsia precoz: aquella que requiere el parto antes de las semana 34, diferenciándose de la preeclampsia tardía en el aumento de riesgo de morbilidad perinatal y complicaciones maternas a corto y largo plazo (139).

La prevalencia de los EHE es muy variable según los distintos países y razas, esta variabilidad se debe tanto a las distintas terminologías y clasificaciones utilizadas, como a los distintos factores externos (alimentación, nivel económico, etc.) e internos (genética) de cada país. En

Europa está por debajo del 5%, mientras que en los países en vías de desarrollo puede afectar hasta al 17% de las embarazadas. Es de destacar la baja incidencia observada en España en relación con los países del área anglosajona.

Se estima que la preeclampsia constituye solamente el 20% de los estados hipertensivos (2).

Etiopatogenia

La etiología de la preeclampsia sigue siendo un enigma, rodeado de múltiples hipótesis que nos llevan a la conclusión de que la preeclampsia no esta causada por un solo factor, sino que tiene una etiología multifactorial. Estos factores etiológicos se podrían dividir en dos grupos principales: factores placentarios y factores maternos, que de forma resumida se muestran en la siguiente tabla:

FACTORES PLACENTARIOS	FACTORES MATERNOS
Nuliparidad	Raza
Aumento de la masa trofoblástica	Edad > 40 años
Gestación gemelar	Historia familiar de preeclampsia
Embarazo de compañeros diferentes	Hipertensión crónica
Uso previo de un método anticonceptivo de barrera	Enfermedad renal crónica
Ovodonación	Síndrome antifosfolipídico
IAD	Diabetes Mellitus

Tabla 8. Factores de riesgo para el desarrollo de preeclampsia

Hay una serie de factores entre los antecedentes familiares, antecedentes personales de la paciente y la historia de la actual gestación cuya presencia se relaciona en mayor o menor grado con el posterior diagnóstico de una preeclampsia. Estos son:

Introducción

- Edad materna: Las gestantes con una edad igual o superior a los 40 años presentan el doble de riesgo de desarrollar una preeclampsia independientemente de su paridad. Parece que el riesgo se incrementa en un 30% por cada año adicional desde los 34 años.
- Paridad: la nuliparidad triplica el riesgo de preeclampsia.
- Raza: la incidencia es más elevada en afroamericanos e hispanos.
- Preeclampsia previa: las gestantes en cuyo primer embarazo desarrollaron una preeclampsia tienen una posibilidad siete veces superior de padecerla en un segundo embarazo.
- Historia familiar de preeclampsia: la existencia de antecedentes en la madre de la gestante triplica el riesgo.
- Gestación múltiple: cuando se trata de una gestación gemelar se triplica el riesgo e, incluso, este riesgo aumenta aun más si la gestación es triple.
- Tiempo entre gestaciones: la posibilidad de preeclampsia aumenta conforme lo hace el intervalo de tiempo entre gestaciones. Cuando este intervalo es de diez años, el riesgo se iguala a una paciente nulípara.
- Índice de masa corporal : Si el IMC supera 35 se dobla el riesgo mientras que este se encuentra significativamente reducido si el IMC esta por debajo de 20.
- Enfermedad previa: la existencia de una diabetes pregestacional cuadruplica el riesgo de preeclampsia. La existencia de una hipertensión pregestacional aumenta la posibilidad de desarrollar una preeclampsia y, si esta se presenta, tiene mayores tasas de morbilidad perinatal, neonatos pequeños para edad gestacional y parto prematuro antes de la semana 32 de gestación, que aquellas pacientes sin preeclampsia sobreañadida.

A la preeclampsia se la ha denominado la enfermedad de las teorías, y todavía en estos momentos se sigue ignorando su verdadera etiopatogenia. No obstante, cada vez se conocen más cambios fisiológicos o fisiopatológicos del embarazo que están íntimamente relacionados con la preeclampsia. La etiopatogenia puede resumirse en cuatro etapas encadenadas de forma sucesiva (2):

1. Implantación placentaria inadecuada (factor placentario)
2. Producción de factores citotóxicos (factor plasmático)
3. Disfunción endotelial y alteración plaquetaria (factor endotelial)
4. Vasoespasmo generalizado (factor vascular)

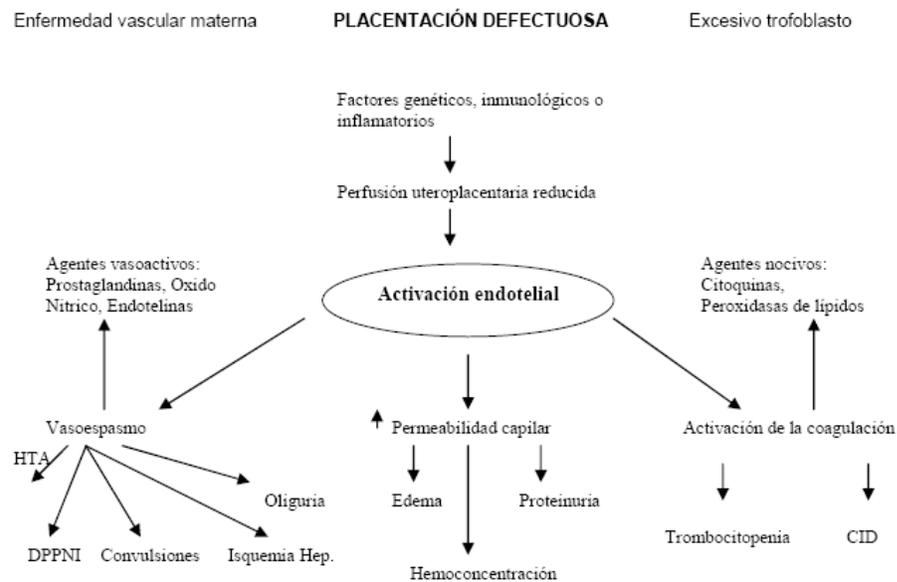


Figura 30. Fisiopatología de la preeclampsia (132).

Manejo clínico y tratamiento

Por el momento, el único tratamiento realmente eficaz de la preeclampsia es la finalización de la gestación. La vía de parto preferible es la vaginal y la anestesia regional es la técnica de elección siempre que no existan contraindicaciones. En nuestro Servicio se sigue el protocolo de la SEGO en cuanto al manejo, fármacos y dosis para el tratamiento de los distintos EHE, que no procede enumerar aquí, dada su extensión y falta de relación con este trabajo. Sí considero más relevante referirnos brevemente a las posibilidades de prevención de los EHE.

Diagnóstico precoz y prevención

Dados los importantes efectos que la enfermedad hipertensiva del embarazo tiene, tanto para la madre como para el feto, se considera de gran interés poder determinar qué gestantes presentan un mayor riesgo de desarrollar esta complicación a fin de poder realizar un seguimiento más estrecho de estas pacientes, lo que permitirá racionalizar los recursos a emplear y administrar las medidas profilácticas disponibles con objeto de prevenir la progresión de la enfermedad y, por tanto, mejorar los resultados obstétricos perinatales.

✓ Tensión arterial

La determinación de la tensión arterial juega un papel central en esta estrategia y es una medida ampliamente extendida en el control prenatal.

✓ Marcadores bioquímicos

Muchos de ellos en estudio, que podrían servir como marcadores precoces, presentes en el suero materno antes de que esta presente síntomas. Entre estos marcadores se encuentran: la inhibina y activina A, calcio urinario, la homocisteína, la PAPP-A, la β -hCG, el ácido úrico, la creatinina, la cistatina C, el colesterol y el calcio sérico. Entre los estudios mas recientes, destacan el realizado por Zwahlen et al, en el que compara la alteracion de marcadores placentarios vs marcadores no-placentarios en el primer trimestre en mujeres gestantes que posteriormente desarrollaron preeclampsia, observando una clara asociacion de niveles bajos de la PAPP-A con la preeclampsia, y niveles elevados de inhibina A y activina A con la misma (123) .

Spencer y colaboradores publicaron en el año 2008, un estudio casos-control que comparó los niveles de la PAPP-A en el primer trimestre (11-13 semanas de gestación) entre 47.770 gestantes sanas y 224 gestantes que desarrollaron preeclampsia, obteniendo niveles significativamente mas bajos en PAPP-A en las pacientes

preeclámpsicas. A pesar de estos resultados, no considera que la PAPP-A, como marcador aislado, sea un fuerte marcador predictivo de la preeclampsia, añadiendo la necesidad de asociarlo a un estudio eco-Doppler de las arterias uterinas en el primer y/o segundo trimestre de gestación (129).

En cuanto a los estudios realizados acerca de la relación que puede existir entre la β -hCG y la preeclampsia, los resultados obtenidos hasta el momento actual no son muy concluyentes.

✓ Marcadores ecográficos

A consecuencia de la alteración de la placentación que ocurre en la preeclampsia, la onda de velocidad de flujo (OVF) sufre modificaciones a lo largo de la gestación. Campbell estableció la aplicabilidad clínica del estudio Doppler uterino. Sugirió que la inadecuada invasión trofoblástica de las arterias espirales se traduce en la modificación de la OVF de la arteria uterina, lo que tiene valor predictor en determinadas complicaciones de la gestación entre las que se encuentra la preeclampsia (140). El fallo en el establecimiento de una circulación uteroplacentaria de baja resistencia es el hecho sobre el que se basa el cribado de la preeclampsia y sus complicaciones asociadas mediante el estudio de la circulación uterina. Aunque están descritos distintos momentos en la gestación para este estudio, la realización alrededor de la semana de gestación 23 (22-24 semanas) es el momento que presenta mejores tasas de detección con menos resultados falsos positivos (141). En la valoración del flujo uterino, habitualmente se realiza una evaluación cuantitativa mediante el índice de pulsatilidad y también un estudio cualitativo en función de la existencia de una muesca protodiastólica en la OVF uni o bilateral.

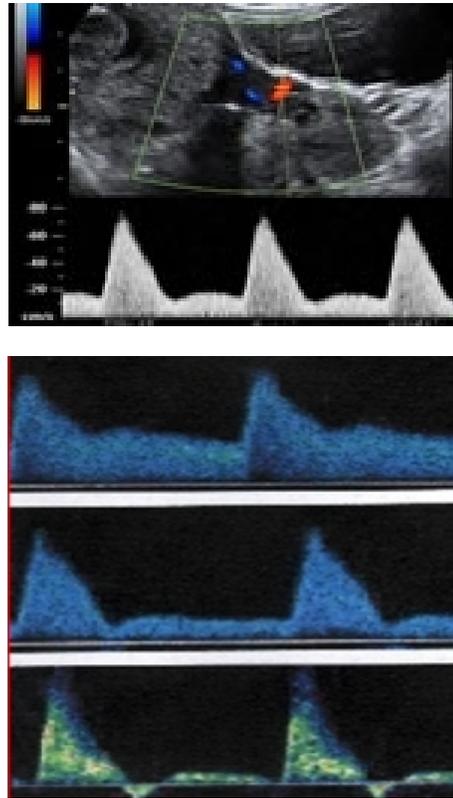


Figura 31. OVF de la arteria uterina.

Los resultados del metaanálisis realizado por Papageorgiou *et al.* en 2004 (142) muestran que las gestantes que presentan unas resistencias elevadas en las arterias uterinas tienen una posibilidad seis veces mayor de desarrollar una preeclampsia mientras que en las pacientes con un Doppler normal este riesgo disminuye a la mitad.

Otro dato importante a tener en cuenta es que la tasa de detección de la prueba aumenta conforme lo hace la gravedad del cuadro clínico. Así, en el estudio de Steel *et al.* (143), la sensibilidad de una resistencia elevada en territorio uterino para la preeclampsia fue del 63% y del 39% para la hipertensión gestacional. En el estudio de Papageorgiou *et al.* la tasa de detección para la preeclampsia con CIR fue del 69% mientras que cuando no se acompañó de CIR esta tasa bajo hasta el 24%.

La mayoría de los estudios que combinan la valoración del flujo uterino y los marcadores en suero materno se han llevado a cabo en segundo trimestre. El grupo de Spencer *et al.* (129) obtiene, para una tasa de falsos positivos del 5%, una tasa de detección para preeclampsia del 62% con la combinación de IP de arteria uterina y la determinación del primer trimestre de PAPP-A. Resultados similares son comunicados por Pilalis *et al.* (137), (144).

En general y en base a la evidencia disponible hasta el momento actual, no está indicada la administración de aspirina, calcio o suplementos nutricionales en la poblaciones de alto riesgo con el fin de prevenir la preeclampsia fuera de protocolos de investigación (139).

Se recomienda realizar un estudio Doppler uterino y un seguimiento prenatal más estricto de aquellas pacientes con riesgo epidemiológico elevado: antecedente de preeclampsia, HTA crónica, enfermedad renal, diabetes tipo I y diabetes gestacional, obesidad, trombofilia, síndrome antifosfolípídico, enfermedad autoinmune y embarazo múltiple (145).

6.5. PARTO PREMATURO

El parto prematuro es el mayor desafío clínico actual de la Medicina Perinatal. La mayor parte de las muertes neonatales ocurren en recién nacidos prematuros, y la prematuridad es un factor de alto riesgo de deficiencia y discapacidad, con sus repercusiones familiares y sociales.

Un recién nacido prematuro es aquel que nace antes de completar la semana 37 de gestación, El término pretérmino no implica valoración de madurez, como lo hace prematuro, aunque en la práctica ambos términos se usan indistintamente.

La mayor parte de la morbimortalidad afecta a los recién nacidos “muy pretérminos”, cuya edad gestacional es inferior a 32 semanas y especialmente a los “pretérminos extremos” que son los nacidos antes de la semana 28 (146). La dificultad de conocer inequívocamente la edad gestacional, justificó el uso del peso al nacimiento como parámetro de referencia, para clasificar al neonato como “bajo peso al nacimiento” el inferior a 2.500 g y los subgrupos de “muy bajo peso al nacimiento” a los de peso inferior a 1500 g y de “extremado bajo peso” al inferior a 1000 g.

Al establecer la relación entre los parámetros de peso y edad gestacional, podemos subdividir a la población de pretérminos, en peso elevado, peso adecuado y bajo peso para su edad gestacional, situación que condicionará la probabilidad de determinada morbilidad postnatal.

Patología prevalente en el recién nacido pretérmino

La patología prevalente es la derivada del binomio inmadurez-hipoxia, por el acortamiento gestacional y la ineficacia de la adaptación respiratoria postnatal tras la supresión de la oxigenación trasplacentaria; con frecuencia la puntuación obtenida en el test de Apgar es baja y necesita reanimación neonatal.

- Respiratoria: La patología respiratoria es la primera causa de morbi-mortalidad del pretérmino y viene representada por el distrés respiratorio por déficit de surfactante o enfermedad de membrana hialina, seguida de las apneas del pretérmino y la displasia broncopulmonar.
- Neurológica: La susceptibilidad a la hipoxia, a los cambios de la osmolaridad y tensionales, hacen que el sangrado a nivel subependimario sea frecuente con la producción de la hemorragia intraventricular y su forma más grave de infarto hemorrágico. La leucomalacia periventricular representa el daño hipóxico de la sustancia blanca y su incidencia es del 1-3 % en los pretérminos de muy bajo peso. La sintomatología neurológica es a menudo sutil y generalizada, con escasos signos focales. El estudio del sistema nervioso central con técnicas ecográficas simples y Doppler, constituye una rutina asistencial sistemática en estos pacientes.
- Oftalmológica: la detención de la vascularización de la retina que produce el nacimiento pretérmino y el posterior crecimiento desordenado de los neovasos, es el origen de retinopatía del pretérmino. Son una población de riesgo oftalmológico por el potencial daño de las áreas visuales centrales y por la prevalencia de alteraciones de la refracción, por lo que deben de ser revisados periódicamente.
- Cardiovasculares: la hipotensión arterial precoz es más frecuente cuanto menor es el peso. La persistencia del ductus arterioso es una patología prevalente debido por una parte a la insensibilidad al aumento de la oxigenación y por otra parte a la caída anticipada de la presión pulmonar que hace que el shunt izquierda derecha se establezca precozmente.
- Gastrointestinal: La maduración de succión y de su coordinación con la deglución se completa entre las 32-34 semanas; existen trastornos de tolerancia con escasa capacidad gástrica, reflujo gastroesofágico y evacuación lenta. La prematuridad es el factor de riesgo individual más importante para la presentación de enterocolitis necrotizante, en cuya patogenia se mezclan factores madurativos, vasculares, hipoxémicos e infecciosos.

Introducción

- Otras: inmadurez del sistema inmunológico con propensión a las infecciones, alteraciones del metabolismo con tendencia a la hipotermia, alteraciones de los parámetros hematológicos... (146).

Incidencia y factores de riesgo

Se constata un aumento de las tasas de prematuridad en España en los últimos 20 años. La tasa de prematuridad es del 9,5% del total de nacimientos (2). Existen diferencias entre Comunidades Autónomas y entre los diferentes hospitales, que superan en algunos casos al 10% del total de nacimientos.

El nacimiento de pretérminos con edad gestacional inferior a 32 semanas se mantiene relativamente estable, variando entre el 1 y 2 % del total de nacimientos (146). La mayor parte de los prematuros son nacidos tras la presentación de un parto pretérmino espontáneo o nacido tras amniorraxis prematura (>50%). Se sospecha la presencia de infección clínica o subclínica (cultivos positivos en los anexos fetales en el 60% vs al 20% de los a término; vaginosis materna, marcadores inflamatorios elevados en líquido amniótico) aunque el tratamiento antibacteriano no es eficaz en el parto prematuro espontáneo. Por el contrario su uso en la amniorraxis prematura, consigue prolongar el embarazo, disminuir la tasa de coriarnionitis y mejorar los resultados neonatales (146).

Otros factores asociados son la existencia de partos pretérminos previos, la situación socioeconómica desfavorable de la madre y el tabaquismo materno. Las medidas que mejoran el cuidado antenatal, médico, dietético y social son eficaces en corregir la desigualdad y controlar la tasa de prematuridad. La raza negra aislada se muestra como factor de riesgo en varias series.

La gestación múltiple espontánea o inducida, aumenta las tasas de prematuridad y representan aproximadamente una cuarta parte de los pretérminos. La incidencia de gemelos y gestaciones triples se multiplicó en los primeros años de desarrollo de las técnicas de

reproducción asistida. Más del 50% de los gemelos y la práctica totalidad de los triples y múltiples, son recién nacidos pretérminos.

Las complicaciones maternas y fetales son la causa del 15 y el 25% de los pretérminos. El mayor porcentaje viene representado por la hipertensión materna.

Diagnóstico del verdadero trabajo de parto prematuro

La amenaza de parto prematuro (APP) es una de las principales causas de hospitalización prenatal, aunque sólo un porcentaje pequeño de las mujeres con una APP tienen un parto pretérmino. Por ello es necesario distinguir entre aquellas gestantes que presentan dinámica uterina asociada a modificaciones cervicales y que tienen, por tanto, un alto riesgo de terminar en un parto pretérmino, de las que presentan un falso trabajo prematuro de parto (147). Tradicionalmente el diagnóstico de la APP se basa en la presencia de contracciones uterinas y modificaciones cervicales. Definimos contracciones uterinas como aquellas que son persistentes (al menos 4 en 20-30 minutos u 8 en una hora) y se consideran modificaciones cervicales, la presencia de un borramiento $\geq 80\%$ o una dilatación cervical ≥ 2 cm.

El problema del examen digital para valorar los cambios cervicales es que tiene una gran variabilidad interobservador y un bajo poder predictivo, lo que conlleva un sobrediagnóstico de las APP y el inicio de tratamientos en gestantes que en realidad tienen pocas probabilidades de tener un parto pretérmino, con el consiguiente riesgo por la medicación empleada, por el incremento de hospitalizaciones innecesarias e incluso por la restricción de la actividad física que conllevan estas actuaciones.

Como complemento a la valoración del cérvix mediante tacto vaginal y para aumentar su sensibilidad diagnóstica, disponemos de marcadores del parto pretérmino como son la longitud cervical medida por ecografía transvaginal y el test de la fibronectina. Aunque es conocido el alto valor predictivo negativo de la combinación de la prueba de fibronectina

Introducción

negativa y una longitud cervical >25 mm, en la actualidad no está clara la rentabilidad (coste/efectividad) del uso de una sola, o de las dos en combinación (148).

En 2010, Sotiriadis (149) publicó un metanálisis sobre el valor de la medición del cérvix en pacientes con APP. En la tabla 9 se detallan los valores pronósticos para los diferentes puntos de corte.

CERVIX		Parto <48 h.	Parto <7 días	Parto <32 sem.	Parto <34 sem.
<15 mm	S	71,1 (59,5-80,9)	59,9 (52,7-66,8)	63,0 (44,2-78,5)	46,2 (34,8-57,8)
	E	86,6 (84,6-88,5)	90,5 (89,0-91,9)	91,7 (86,4-95,1)	93,7 (90,7-96,0)
	LR +		5,71 (3,77-8,65)		4,31 (2,73-6,82)
	LR -		0,51 (0,33-0,88)		0,63 (0,38-1,04)
<20 mm	S	86,8 (71,9-95,6)	75,4 (66,6-82,9)		49,4 (37,9-60,9)
	E	72,2 (69,1-75,2)	79,6 (77,1-81,9)		93,1 (89,7-95,7)
	LR +		3,74 (2,77-5,05)		6,04 (0,85-43,1)
	LR -		0,33 (0,15-0,73)		0,63 (0,31-1,28)
<25 mm	S	88,0 (68,8-97,5)	78,3 (67,9-86,6)		64,3 (53,1-74,4)
	E	58,9 (54,1-63,6)	70,8 (67,4-74,0)		68,4 (64,6-71,9)
	LR +		2,77 (2,15-3,59)		2,22 (1,43-3,44)
	LR -		0,33 (0,22-0,50)		0,54 (0,41-0,72)
<30 mm	S	88,2 (65,7-96,7)	93,8 (79,9-98,3)		
	E	40,0 (35,1-45,0)	41,9 (36,9-47,0)		
	LR +				
	LR -				

Los números entre paréntesis corresponden a los intervalos de confianza del 95%.

S: sensibilidad, E: especificidad, LR+: cociente de probabilidad positivo (likelihood ratio),

LR-: cociente de probabilidad negativo (likelihood ratio).

Tabla 9. Diferentes puntos de corte para el diagnóstico de APP (149).

Se pueden utilizar dos puntos de corte según la edad gestacional: 25 mm hasta las 32 semanas y 15 mm a partir de las 32 semanas de gestación. En cualquier caso, cada centro debe de tomar como referencia aquel valor o valores con una sensibilidad y especificidad óptimas para sus condiciones y que evite tratamientos innecesarios. En definitiva, tanto la prueba de fibronectina como la valoración ecográfica del cérvix son pruebas adicionales de gran utilidad sobre todo para descartar el diagnóstico de APP, dado su alto valor predictivo negativo.

En la actualidad no hay evidencia suficiente que avale el empleo de la amniocentesis rutinaria (para descartar infección en el líquido amniótico) dentro de un protocolo asistencial, dado que además se desconoce si el tratamiento específico de esta condición (infección o inflamación) puede mejorar los resultados perinatales (147).

Criterios para iniciar el tratamiento

Los criterios para iniciar el tratamiento en caso de APP pueden variar en cada centro, dependiendo de los recursos y de los cuidados neonatales disponibles, pero en general pueden aceptarse los siguientes:

- Diagnóstico de verdadera APP. Para ello, es necesaria la presencia de dinámica uterina y la evidencia de modificaciones cervicales. En ocasiones, algunas pacientes que presentan dinámica uterina sintomática pero con escasas modificaciones cervicales, pueden requerir un periodo de observación y nueva evaluación posterior para valorar si progresa la dilatación o el acortamiento cervical. En caso de duda diagnóstica, tanto la medición de la longitud cervical por ecografía transvaginal, como la realización de la prueba de fibronectina nos pueden ayudar para determinar qué pacientes precisan o no tocolisis. Como hemos visto, tanto una longitud cervical >25 mm como una prueba de fibronectina negativa tienen un alto valor predictivo negativo, con lo que podemos evitar la realización de tratamientos innecesarios.
- Edad gestacional. Dado que el principal objetivo de la tocolisis es prolongar la gestación lo necesario para completar una tanda de maduración con corticoides o el traslado a un centro con adecuados cuidados neonatales, los tocolíticos deben ser usados desde la semana 24+0 a la 34+6 de gestación. En casos muy seleccionados puede considerarse su uso en la semana 23.
- Ausencia de complicaciones maternas y/o fetales que desaconsejen prolongar la gestación.
- Ausencia de contraindicaciones para el uso de fármacos tocolíticos.

Introducción

En la figura 32 se muestra el algoritmo propuesto por la última revisión de la SEGO publicada en junio de 2012 para el manejo de la APP.

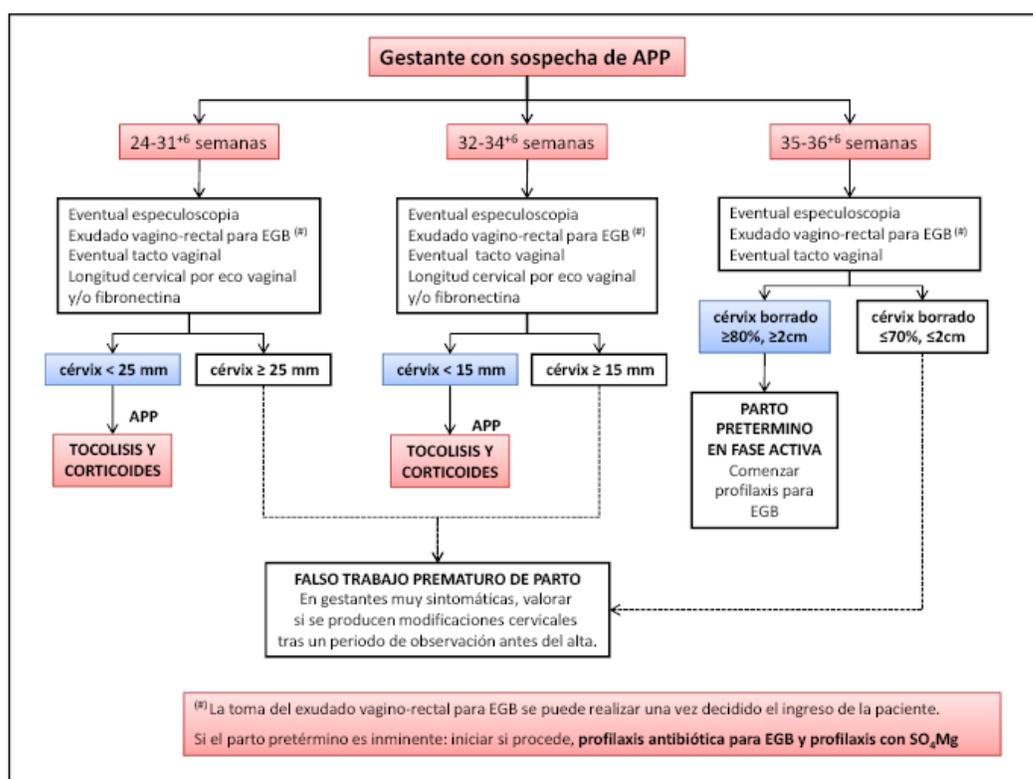


Figura 32. Recomendaciones de la SEGO para el manejo de la APP (147).

Se enumeran a continuación otras afirmaciones importantes publicadas por esta Sociedad, con los grados de recomendación (ver ANEXO C):

- Se recomienda la administración de tocolíticos para el tratamiento de la APP. (A)
- La tocolisis se recomienda para completar un ciclo de corticoides o permitir el traslado de la paciente al centro de referencia. (A)
- La tocolisis no debe emplearse si existe alguna contraindicación para prolongar la gestación. (C)

- Para el tratamiento de una APP es recomendable elegir el tocolítico más efectivo disponible y que presente el menor índice de efectos secundarios. (C)
- Se recomienda la administración de corticoides antenatales a todas las gestantes con riesgo de parto pretérmino entre las 24+0 y 34+6 semanas de gestación, tanto en gestaciones únicas como múltiples. (A)
- Las pautas recomendadas de corticoides son: betametasona: 12 mg intramuscular, cada 24 horas, 2 dosis o dexametasona: 6 mg, cada 12 horas, 4 dosis. (A)
- Tras un ciclo inicial, se recomienda el uso de corticoides de repetición mientras persista o reaparezca el diagnóstico clínico de amenaza de parto pretérmino. (A)
- Para reducir el riesgo de parálisis cerebral, ante la sospecha de parto pretérmino inminente, se recomienda administrar sulfato de magnesio hasta el parto o durante 12-24 horas (lo que antes ocurra). (A)
- En casos de APP sin rotura prematura de membranas, no se recomienda la administración de antibióticos de forma rutinaria con el fin de prolongar la gestación. (A)
- Se recomienda realizar un cultivo vagino-rectal para la detección del Estreptococo B en todas las gestantes que ingresen con una amenaza de parto pretérmino, salvo que se haya realizado en las cinco semanas previas. (B)
- En casos de APP con bolsa íntegra, se recomienda iniciar la profilaxis antibiótica del Estreptococo B desde el momento en que se prevea que el parto es inminente. (C). En casos de APP con rotura prematura de membranas, se recomienda iniciar la profilaxis antibiótica del Estreptococo B ya desde el momento del ingreso. (B)
- No se recomienda la tocolisis de mantenimiento una vez controlada la APP. (A)

Introducción

Fármaco	Pauta sugerida	Efectos secundarios y riesgos potenciales	Contraindicaciones	Vigilar	Comentarios
Atosiban Antagonista de la oxitocina útero específica	Paso 1: 0,9 ml x 1 min (bolus iv) Paso 2: perfusión continua de 24 mL/h x 3 h (iv) Paso 3: 8 mL/h x 45 h (iv) Se pueden repetir varios ciclos.	Dolor torácico, taquicardia, cefalea, náuseas y vómitos.	Hipersensibilidad a producto.	No precisa	Eficacia comparable a ritodrine con mínimos efectos secundarios. Escaso impacto sobre los resultados perinatales. Aprobado en España para el tratamiento de la APF.
Ritodrine Simpaticomimético agonista de los receptores β -2	Inicial: 50-100 μ g/min Aumento: 50 μ g/min/10 min Máxima: 350 μ g/min (iv)	Taquicardia, palpitaciones, arritmia, temblor, náuseas, vómitos, cefalea, dolor torácico, disnea, hipotensión, hiperglucemia, hipopotasemia, isquemia miocárdica. Riesgo de edema pulmonar. Muerte maternas descritas.	Gestaciones múltiples, diabetes mellitus mal controlada, enfermedad cardíaca materna, enfermedad tiroidea mal controlada, anemia severa.	Balance hídrico, pulso (<130 lpm), tensión arterial, frecuencia respiratoria, electrolitos (K), glucosa	Su uso como tocolítico de elección ha disminuido a favor de otros fármacos. Retirado en algunos países y contraindicado en gemelares. No es eficaz vía oral. Aprobado en España para el tratamiento de la APF.
Nifedipino Bloqueante de los canales de calcio	Dosis inicial de 10 mg oral, seguido de otra dosis si persiste la dinámica cada 15-20', con un máximo de 40 mg en la primera hora. Posteriormente 70 mg/6-8 h x 2-3 días (dosis máxima 160 mg/día, >60 mg/día, aumentan los efectos secundarios) ⁽¹⁸⁾	Palpitaciones, sofocos, cefalea, náuseas y vómitos, vértigos, hipotensión transitoria, enrojecimiento facial Prudencia si se emplea junto con SO ₂ Mg	Enfermedad cardíaca materna, hipotensión, disfunción hepática Mayor riesgo de edema pulmonar si se emplea en diabetes o gemelares.	Tensión arterial	Superior a los β -miméticos en meta-análisis. No hay estudios <i>randomizados</i> comparándolo con placebo o sin tratamiento. No está aprobado en España su uso como tocolítico.
Indometacina Inhibidor de la COX	Inicial: 50-100 mg oral o rectal, seguido de 25-50 mg cada 6 horas oral o 100 mg/12 h rectal	Náuseas, pirosis. Fetales: oligoamnios, cierre precoz del ductus arterioso, hipertensión pulmonar, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante.	Disfunción hepática o renal, úlcus gástrico, asma inducida por fármacos, alteraciones de la coagulación o tromboopenia.	IIA renal si tratamiento de >48 horas de duración (suspender si IIA <5) IP del ductus (suspender si <2cm/sag)	Eficacia demostrada en estudios control, <i>randomizados</i> y prospectivos. No usar en \geq 32 semanas No está aprobado en España su uso como tocolítico.

Tabla 10. Principales fármacos tocolíticos (147).

7. PARÁMETROS NEONATALES DE BIENESTAR FETAL

Los recién nacidos sanos, aunque no presenten ningún problema, requieren una serie de cuidados y procedimientos más o menos rutinarios, y una valoración cuidadosa de su estado general y de la correcta instauración de la alimentación.

Un recién nacido puede considerarse aparentemente sano cuando es a término (≥ 37 semanas de gestación) y su historia (familiar, materna, gestacional y perinatal), su examen físico y su adaptación lo garanticen.

Es difícil encontrar el justo equilibrio entre la observación cuidadosa de todo este proceso, asegurándonos que estamos ante un recién nacido de bajo riesgo que apenas precisa intervenciones por nuestra parte, y la menor interferencia posible en la entrañable llegada de un bebé al mundo y sus primeros contactos con su entorno familiar.

Cuidados en el paritorio

La valoración en la fase inmediata al parto deberá constatar (150) :

- La edad gestacional y/o el peso adecuados.
- La ausencia de alguna anomalía congénita.
- La adecuada transición a la vida extrauterina.
- Que no hay problemas del neonato secundarios a incidencias de la gestación, parto, analgesia o anestesia.
- Que no haya signos de infección o de enfermedades metabólicas.

En caso contrario el pediatra debe verificar la situación y decidir el destino inicial y el tratamiento. Siempre se requerirá una correcta observación de la estabilización postnatal. Se considera que las primeras 6-12 horas constituyen el periodo transicional. El recién nacido

Introducción

debe mantenerse siempre a la vista de su madre, salvo que no sea posible por necesidades asistenciales.

Los cuidados en el paritorio se basan en la coordinación entre la asistencia obstétrica y pediátrica, procurando anticiparse a las situaciones que así lo requieran. Se debe:

- Procurar un ambiente tranquilo, seguro y confortable a la madre y al padre para facilitar el mejor recibimiento del recién nacido.
- Manejar al recién nacido con guantes por el contacto con líquido amniótico, sangre, meconio, heces, etc.
- Tras la salida del feto se debe clampar el cordón umbilical con una pinza de cierre sin apertura o dos ligaduras si no se dispone de la pinza. Se debe examinar el cordón, descartando la existencia de una arteria umbilical única (se asocia en un 8-16 % de los casos con anomalías renales, por lo que en ese caso se aconseja realizar una ecografía renal).
- La temperatura del paritorio debe ser, al menos de 20°C y recibir al recién nacido bajo una fuente de calor radiante o directamente sobre la piel de su madre. Esto último es posible cuando conocemos que no existen problemas previos y el parto ha transcurrido con normalidad; previene la pérdida de calor, favorece el establecimiento de una lactancia materna adecuada, mejora los niveles de glucemia y facilita el apego madre-hijo.
- La mayoría de recién nacidos por parto vaginal y aparentemente sanos, pueden y deben ser entregados directamente a sus madres, si ellas quieren, a fin de obtener el deseable contacto precoz madre- hijo. Es aconsejable sugerir que, aquellas madres que quieran dar el pecho, inicien la lactancia materna lo antes posible ya desde este momento. Esto no tiene por qué interferir con las actividades a realizar en estos momentos iniciales:
- Realizar el test de Apgar. se puede realizar junto a su madre el Apgar al primer minuto, si es mayor de 7 puede seguir con ella y debemos acompañarlo hasta la valoración del Apgar a los 5 minutos; en caso de que fuese menor de 7 se debe trasladar a la zona de atención para valoración y estabilización.

- Obtención de sangre de cordón ya seccionado para realizar gasometría y Rh-Coombs si la madre es Rh negativo o se sospecha incompatibilidad.
- Identificación, siguiendo los protocolos establecidos en cada centro (huella dactilar, pulseras homólogas... siendo aconsejable la combinación de más de un método) (151).

En la figura 33 se resumen los cuidados a los recién nacidos recomendados por la Asociación Española de Pediatría (150) .

A continuación se amplían los parámetros de bienestar del recién nacido cuya medida y valoración son parte del estudio de esta tesis. Son:

- ✓ Test de Apgar
- ✓ Peso al nacer
- ✓ Gasometría de la arteria umbilical (pH)

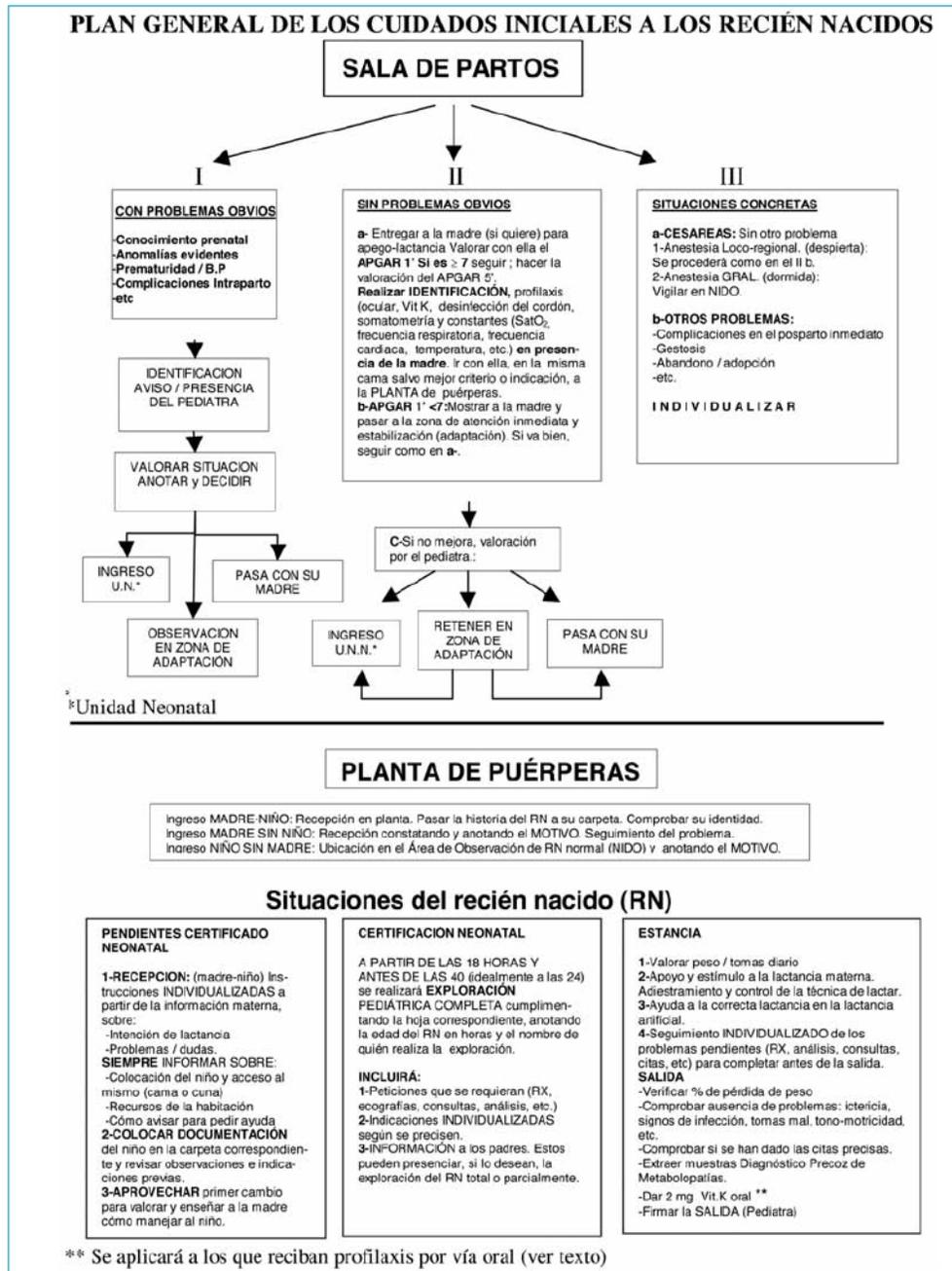


Figura 33. Recomendaciones de la Asociación Española de Pediatría para manejo del recién nacido (150).

7.1. TEST DE APGAR

En 1952 la Dra Virginia Apgar, médico anestesista, propuso evaluar la vitalidad de los recién nacidos en el momento inmediato al nacer, a través de cinco signos clínicos objetivos y fáciles de describir y, relacionar el resultado con algunas prácticas anestésicas y obstétricas (152) . En la actualidad, es utilizado a nivel mundial para evaluar la adaptación del recién nacido al ambiente. Utiliza las puntuaciones de 0, 1, ó 2 para cada categoría, con 10 como la mejor valoración total posible. Las categorías y puntuaciones son:

- ✓ Ritmo cardíaco: considerado el más importante en términos de diagnóstico y pronóstico.
 - a. Ausencia de ritmo cardíaco = 0.
 - b. Ritmo cardíaco lento (menos de 100 latidos por minuto) = 1.
 - c. Ritmo cardíaco adecuado (más de 100 latidos por minuto) = 2.

- ✓ Respiración:
 - a. No respira = 0.
 - b. Llanto débil, respiración irregular = 1.
 - c. Llanto fuerte = 2.

- ✓ Tono muscular:
 - a. Flojo, flácido = 0.
 - b. Algo de flexibilidad o doblez = 1.
 - c. Movimiento activo = 2.

- ✓ Respuesta ante estímulos (también llamada irritabilidad refleja): El método usual era observar la respuesta al aspirar la región bucofaríngea o narinas con una sonda de goma,
 - a. Ninguna respuesta = 0.
 - b. Mueca = 1.
 - c. Llanto o retraimiento vigoroso = 2.

Introducción

- ✓ Color:
 - a. Pálido o azul = 0.
 - b. Color del cuerpo normal, pero extremidades azules = 1.
 - c. Color normal = 2.

El estudio de la Dra Apgar consistió en estandarizar la evaluación de los recién nacidos a través de los signos descritos, se hizo además un análisis del efecto de algunos tipos de anestesia y se relacionó el resultado obtenido y las muertes neonatales (152) .

Elementos del test de Apgar como tono, irritabilidad refleja, esfuerzo respiratorio, son dependientes de la madurez y es así como recién nacidos prematuros presentan Apgar bajo sin evidencias bioquímicas de asfixia. El tono muscular del prematuro de 28 semanas es típicamente flácido, presentan hipotonía generalizada y su esfuerzo respiratorio es insuficiente por inmadurez del centro respiratorio y parrilla costal débil. Mientras más prematuro es el recién nacido el Apgar tiende a ser más bajo en presencia de pH arteria umbilical normal. La inmadurez del sistema nervioso central y del sistema músculo-esquelético o ambos parecen ser la causa más frecuente del aumento de la incidencia de Apgar bajo en los prematuros. Stark *et al.* al comparar recién nacidos de similar bajo peso de nacimiento, observó que aquellos que eran pequeños para la edad gestacional obtenían una puntuación en el test de Apgar significativamente más alta (153) .

La sedación materna o la analgesia pueden disminuir el tono muscular e intervenir en el esfuerzo respiratorio, es el caso del diazepam o del sulfato de magnesio usado en las madres con preeclampsia, lo mismo ocurre con el uso de anestésicos generales. Condiciones neurológicas como malformaciones del sistema nervioso central son responsables de escaso esfuerzo respiratorio y/o apnea, las enfermedades neuromusculares pueden determinar un tono muscular disminuido y respiración ineficaz. Las infecciones pueden interferir con el tono muscular, el color y la respuesta a los esfuerzos de reanimación. Por otro lado la puntuación

Apgar está sometida también a la subjetividad del examinador, siendo asignado y anotado a menudo de forma retrospectiva.

Numerosos textos de neonatología y pediatría se refieren al test de Apgar como útil para identificar aquel recién nacido que requiere reanimación, sin embargo la recomendación actual de la Asociación Americana de Pediatría (AAP) y Academia Americana de Cardiología es identificar al recién nacido que requiere reanimación contestando cinco preguntas que son ¿está el líquido claro o libre de meconio?, ¿está el recién nacido llorando o respirando?, ¿tiene buen tono muscular?, ¿está sonrosado?, ¿es a término?, si la respuesta es no a cualquiera de estas preguntas, entonces se comienza con las etapas iniciales de la reanimación, es decir se coloca al recién nacido con el cuello levemente extendido, se aspiran las secreciones de la boca y después de la nariz, se seca, se estimula y se aporta oxígeno. Posteriormente se evalúa de forma simultánea la frecuencia cardíaca, esfuerzo respiratorio y color. Hasta aquí no deben pasar más de 30 segundos desde que nace el recién nacido. Aunque la puntuación del Apgar se asigna al minuto, la reanimación debe comenzar siempre antes del minuto de vida. Se recomienda además que en cada nacimiento, especialmente si es de riesgo, debiera haber una persona experta en llevar a cabo una reanimación completa y otra persona que sea capaz de asistir la reanimación. Los primeros minutos de vida de un recién nacido pueden ser críticos, es el momento en que el niño está realizando la transición de la vida intrauterina a la extrauterina y del modo cómo se trate puede depender la calidad de vida de él y de su familia. Cada recién nacido tiene derecho de ser atendido en el nivel más alto de competencia y en forma eficaz y oportuna, su asistencia debe ser inmediata. La reanimación de un recién nacido deprimido no puede esperar, el retraso puede derivar en secuelas y daño irreparables. El Apgar a los 5 minutos puede ser buen indicador de la efectividad de las maniobras de reanimación.

Introducción

No debe ser usado como evidencia de que el daño neurológico ha sido por hipoxia o un inadecuado manejo en el trabajo de parto. Para hablar de asfixia perinatal deben concurrir las siguientes condiciones:

- Apgar bajo entre 0 a 3 durante más de 5 minutos;
- una acidosis metabólica profunda (pH arteria umbilical de menos de 7,0);
- manifestaciones neurológicas como: hipotonía, convulsiones o coma;
- evidencias de disfunción multiorgánica.

La AAP se vió también en la obligación de referirse a otros usos inapropiados del test de Apgar, como el de ser solicitado en los colegios o en jardines infantiles como parte de los antecedentes de los niños para su ingreso, aclarando que no debe ser usado en otros contextos más que para evaluar al recién nacido en el momento inmediato al nacer (154) .

Después de medio siglo, se puede decir que el test de Apgar es útil para conocer la condición de un niño en los primeros minutos de vida, es un antecedente que junto al estado ácido base y la evolución del recién nacido permitirá hacer el diagnóstico de asfixia. Un Apgar bajo por tiempo prolongado puede ser significativo en pronóstico neurológico y no es sorprendente que las características vitales tales como frecuencia cardíaca, esfuerzo respiratorio y función neuromuscular reflejen el pronóstico en términos de supervivencia de los neonatos incluso en los prematuros extremos (155) .

7.2. PESO AL NACER

Tanto la edad gestacional como el peso neonatal, constituyen de forma independiente importantes factores predictivos de la supervivencia perinatal. El peso al nacer es un indicador fundamental para evaluar la salud de los niños. Es el reflejo de la nutrición que tuvieron intraútero, predice la supervivencia inmediata y, siendo el primer dato, es indispensable para evaluar el crecimiento subsiguiente. No obstante, sobre este indicador influyen diversos factores maternos y fetales que lo afectan, como el estado nutricional de la madre antes y durante el embarazo, su estatura, su paridad, así como el tamaño y funcionalidad de la unidad feto-placentaria. Sobre el peso al nacer también influyen la edad de gestación, el sexo, la condición nutricia intrauterina del feto y si fue una gestación única o múltiple (156).

Los parámetros que se toman para evaluar el crecimiento de los recién nacidos son: peso, longitud y perímetro cefálico; a partir de estos se obtienen otros, como el índice ponderal. La longitud tiene como inconveniente la dificultad para tomarla con precisión, porque el tono muscular del recién nacido está muy aumentado y, en el momento de la medición, persiste la posición fetal, lo que da como resultado una baja reproducibilidad. El perímetro cefálico tiene como limitación que puede modificarse por razones del moldeamiento de los huesos parietales durante el trabajo de parto o por edema, como ocurre en el *caput succedaneum*. En cambio, el peso al nacer referido a la edad gestacional es un parámetro que puede medirse con rapidez y gran precisión utilizando básculas electrónicas (156).

A semejantes edades de gestación hay diferencias de los pesos de recién nacidos de países pobres o desarrollados. Aun, en un mismo país, existen diferencias entre las poblaciones con diferente grado de bienestar: los niños que nacen en las áreas con mejores condiciones socioeconómicas pesan más que los niños que nacen en áreas pobres. Afortunadamente, estas diferencias en España son prácticamente inexistentes. Sin embargo, para decir si el peso

Introducción

alcanzado por el recién nacido es o no apropiado, se debe comparar con patrones de referencia de acuerdo con la edad gestacional y el sexo, estableciendo puntos de corte que indiquen normalidad o alteración de su crecimiento. El primer referente para comparar el peso de los recién nacidos lo elaboraron Lubchenco y colaboradores en 1963 (157). Estos investigadores recolectaron información de 5.635 niños caucásicos de la ciudad de Denver, Colorado, durante un periodo de 13 años. Posteriormente, en 1966, publicaron otros referentes para talla y perímetro cefálico (158).

Es necesario disponer de nomogramas propios y representativos de la población en que van a ser aplicados, ya que la utilización de curvas derivadas de muestras poblacionales diferentes puede dificultar la identificación del recién nacido de riesgo, al no adaptarse a la población en que van a ser utilizados. De esta manera son muchos los autores que recomiendan la elaboración de estándares locales, existiendo en la actualidad un gran número de curvas de crecimiento fetal.

El grupo de trabajo de Segovia de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia publica en 1998 las “*Tablas españolas de pesos neonatales según edad gestacional*”, resultado de un estudio multicéntrico en el que participaron 37 centros hospitalarios (159). La muestra estudiada fue de 67.474 neonatos; en el análisis de la misma se utilizaron todos los recién nacidos y al realizar el estudio diferenciado por sexo sólo se procesaron varones y hembras, eliminando los etiquetados como de sexo indeterminado. El análisis según multiplicidad diferenció dos grupos, únicos y múltiples, dado que entre estos últimos el número de embarazos con más de dos neonatos era muy escaso. Un ejemplo de las tablas publicadas se muestra en la tabla 11. Serán estas tablas las que se empleen para el cálculo del percentil del peso de los recién nacidos de gestación múltiple de nuestra población a estudio.

En 2008 se publica por Figueras *et al.* un estudio en el que analizan las distintas variables que afectan el peso al nacimiento y en base a esos resultados realizan las tablas de referencia para población española, las más recientes vigentes en la actualidad en España (160). El estudio

incluye a los recién nacidos del Hospital Clinic de Barcelona desde 2001 a 2005, y encuentra que el peso al nacer se ve influenciado por los siguientes factores fetales: edad gestacional y sexo; y maternos: altura, peso, origen étnico, paridad y hábito tabáquico. Será ésta la referencia para el cálculo de los percentiles de peso de los recién nacidos de embarazo único.

Semanas	3	5	10	25	50	75	90	95	97
26	790	790	790	803	838	908	935	935	935
27	720	720	770	865	960	1120	1175	1180	1180
28	740	740	740	905	1098	1195	1270	1745	1745
29	800	800	910	1050	1260	1420	1470	1765	1765
30	965	1110	1180	1260	1450	1550	1800	1825	1910
31	1070	1120	1160	1400	1540	1670	1800	1890	1890
32	1250	1300	1390	1535	1715	1900	2200	2270	2300
33	1300	1430	1460	1640	1800	1980	2300	2500	2550
34	1270	1290	1545	1750	2050	2260	2540	2670	2765
35	1470	1650	1770	1985	2200	2380	2600	2760	2800
36	1700	1820	1960	2100	2305	2520	2770	2865	2930
37	1880	1920	2000	2250	2500	2770	3000	3100	3190
38	1990	2070	2230	2420	2700	2900	3120	3280	3370
39	1980	2050	2185	2450	2695	3000	3165	3300	3360
40	1755	1900	2130	2555	2850	3220	3540	3640	3690
41	2004	2250	2280	2540	2650	2920	3140	3350	4300
42	2750	2750	2750	2750	2815	2880	2880	2880	2880

Tabla 11. Embarazo múltiple sin diferenciar por sexo. Distribución percentilar (159).

7.3. GASOMETRÍA DE LA ARTERIA UMBILICAL

La evaluación el estado de recién nacido generalmente se basa en el Apgar y los parámetros de los gases de cordón umbilical (pH, pCO₂, pO₂, exceso de bases, bicarbonato).

Se ha definido como valor de corte un pH < 7.0 porque es improbable que valores mayores se asocien a parálisis cerebral, y dado que es el componente metabólico de la acidosis lo que provocaría el daño, se utiliza para la definición de asfixia además del pH el exceso de bases con un valor ≤ -12 mmol/L. Si sólo analizamos estos valores, es decir, determinamos que existe acidemia, podemos saber que existe hipoxia, pero no el momento en que ésta se estableció, situación que cambia si encontramos además del componente metabólico un componente respiratorio donde podemos decir que el inicio de la hipoxia es de alrededor 20 a 30 minutos antes de la toma de la muestra (161). Este último punto es importante, ya que se ha demostrado que a nivel de la arteria umbilical la acidemia está presente en un 38% de los recién nacidos de término con Apgar bajo y esto está asociado a enfermedad crónica vascular del útero, las infecciones intrauterina y los eventos agudos intraparto no están significativamente asociados con acidemia en la arteria umbilical (162).

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos recomienda tomar gases de cordón cuando exista algún hecho intraparto que pudiese estar relacionado con un pronóstico adverso para el recién nacido. Además la medición de gases de cordón es útil para diferenciar eventos agudos de crónicos, por que lo también se recomienda realizarla en caso de Apgar bajo al minuto y a los 5 minutos, frecuencia cardiaca fetal baja, restricción crecimiento intrauterino, meconio espeso y embarazos múltiples (161).

Las venas umbilicales transportan oxígeno al feto, mientras que las arterias transportan sangre baja en oxígeno desde el feto a la placenta, por lo tanto la vena refleja el estado ácido base materno-fetal, mientras que la sangre arterial refleja el estado ácido base del feto.

El grupo de estudios de vigilancia fetal intraparto del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos recomienda obtener muestras de vena y arteria en forma separada, realizando un análisis de las diferencias entre ambas muestras, lo que nos ayudaría a diferenciar eventos agudos de crónicos. Una gran diferencia entre el exceso de bases venoso y arterial indicaría un evento agudo, mientras que una diferencia mínima indicaría que la acidosis es de curso crónico (161). Es importante que la muestra sea tomada inmediatamente después del parto y en forma correcta. Existen diferencias en la literatura sobre el sitio de muestreo. La mayoría coincide con que la muestra debería ser tomada en la arteria umbilical y proximal al sitio de inserción del cordón de recién nacido (162).

Parámetro	Arteria Umbilical Promedio (SD)	Vena Umbilical Promedio (SD)
pH	7,28 (0,05)	7,35 (0,05)
pO ₂	18 mmHg (6,2)	29,2 mmHg (5,2)
pCO ₂	49,2 mmHg (8,4)	38,2mmHg (5,6)
BE	-3 mEq/l	-2 mEq/l
Bicarbonato	22,3 mEq/l (2,5)	21 mEq/l

Tabla 12. Valores normales promedio de gases medidos en arteria y vena umbilical (162).

El tiempo de demora en la toma de muestra es un determinante importante para que los resultados puedan ser interpretados en forma adecuada. Las guías actuales sugieren que la toma podría ser hasta 1 hora después del parto, pero diversos estudios han demostrado que tras 30 minutos la muestra ya no sería representativa del evento. Por lo tanto se sugiere que si es imposible tomar la muestra inmediatamente después del parto, que sería lo ideal, la toma no debería retrasarse más de 30 minutos. Incluso existen algunos estudios que demostrarían que las muestras tomadas después de 20 minutos del parto no son fiables para la medición de lactato y exceso de bases, aún si el vaso ha sido doblemente clampado.

Introducción

Estos valores no siempre resultan ser suficientes para predecir un resultado adverso del recién nacido. En este sentido el lactato podría ser un buen predictor de asfixia, ya que durante el metabolismo anaeróbico aumenta su producción, lo que contribuye a la acidosis metabólica.

Se ha demostrado que el aumento del lactado es propio del feto y no influye la producción materna o útero-placentaria, por otro lado el exceso de bases es el parámetro que mejor se relaciona con la asfixia y la morbilidad a largo plazo. Los niveles de exceso de bases son resultado de la producción de lactato, por lo que el nivel de éste es un representante más directo de la severidad de la acidosis metabólica y tiene la ventaja que es medible directamente y no mediante fórmulas.

Se estima que un valor de lactato de 8 mmol/L sería indicador de asfixia intraparto, demostrándose que valores superiores a 9 mmol/L se asocian a encefalopatía moderada y severa (162).

Estudio	pH
Huisjes and Aarnoudse, 1979 (<i>n</i> = 852)	7,20 ± 0,09 (7,02-7,38)
Sykes et al, 1982 (<i>n</i> = 899)	7,20 ± 0,08 (7,04-7,36)
Eskes et al, 1983 (<i>n</i> = 4667)	7,23 ± 0,07 (7,09-7,37)
Yeomans et al, 1985 (<i>n</i> = 146)	7,28 ± 0,05 (7,18-7,38)
Low, 1988 (<i>n</i> = 4500)	7,26 ± 0,07 (7,12-7,40)
Ruth and Raivio, 1988 (<i>n</i> = 106)	7,29 ± 0,07 (7,15-7,43)
Ramin et al, 1989 (<i>n</i> = 1292)	7,28 ± 0,07 (7,14-7,42)
Riley and Johnson, 1993 (<i>n</i> = 3522)	7,27 ± 0,07 (7,13-7,41)
Nagel et al, 1995 (<i>n</i> = 1614)	7,21 ± 0,09 (7,03-7,39)

Tabla 13. Estudios que analizan los valores de pH en arteria umbilical

Una revisión sistemática de González de Dios *et al.* en 2011 (163) concluye que la relación entre acidosis fetal y asfixia perinatal es clara. Esa revisión demuestra también que la asociación entre un valor bajo de pHAU y morbimortalidad perinatal no se limita a población de riesgo. Este hallazgo reabre una cuestión debatida de forma recurrente: ¿hay que realizar pH de cordón umbilical en todos los partos? Para ello cabe plantearse si existe una relación

adecuada entre los beneficios, los riesgos y los costes. Si se considera que es una prueba que se puede incorporar sin riesgos y a bajo coste, es un dato muy útil que debiera estar disponible en todos los partos, si bien con las evidencias actuales sólo cabe recomendar seguimiento posterior de los recién nacidos con pHAU bajo si se asocia a asfixia perinatal (163).

JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

El Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario “Río Hortega” de Valladolid comenzó a realizar IA en junio de 2009. Durante dos años fue la única TRA que se ofertaba a las pacientes sin desplazarse de nuestro centro, hasta la puesta en marcha a mediados de 2011 de la técnica FIV/ICSI. A medida que aumentaba el número de IA realizadas y de gestaciones conseguidas también surgió la necesidad de plantearnos si era correcta nuestra sistemática de actuación y si nuestros resultados eran comparables a los de los registros existentes, así como cuáles eran las características y resultados de estas gestaciones.

El presente trabajo parte de la duda de si realmente son inocuos los tratamientos de inducción de la ovulación para la posterior realización de una IA y si podemos considerar los embarazos conseguidos con esta técnica iguales en cuanto a su seguimiento y resultados a las gestaciones espontáneas.

Por otra parte, aunque existe una prolija literatura científica sobre la evolución y resultados perinatales tras TRA, son muy escasas las publicaciones que evalúan estos aspectos en la IA, ya que la mayoría tienen como objetivo la FIV.

Se plantean las siguientes hipótesis:

- 1.** Como **Hipótesis nula (H_0)** se propone que la técnica de la Inseminación Artificial (grupo caso) no influye en los marcadores de aneuploidías bioquímicos y ecográficos del primer trimestre (pliegue nucal, $f\beta$ -hCG, PAPP-A), y que no existen diferencias al compararlos con los marcadores de gestaciones espontáneas (grupo control). Si se aprecian diferencias éstas pueden ser atribuidas al azar o a la variabilidad inherente a los fenómenos biológicos.

Justificación, hipótesis y objetivos

Como **Hipótesis Alternativa (H_1)** se establece que si existen diferencias significativas que no pueden ser atribuidas al azar o a la variabilidad inherente a los fenómenos biológicos entre el grupo control (constituido por las gestaciones espontáneas) y el grupo de riesgo (constituido por las gestaciones logradas tras IA) en los marcadores de aneuploidías bioquímicos y ecográficos del primer trimestre.

2. Como **Hipótesis nula (H_0)** se propone que las gestaciones logradas tras Inseminación Artificial no poseen mayor morbimortalidad ni peores resultados perinatales que las gestaciones espontáneas. Si existen diferencias éstas pueden ser atribuidas al azar o a la variabilidad inherente a los fenómenos biológicos.

Como **Hipótesis Alternativa (H_1)** se establece que si existen diferencias significativas que no pueden ser atribuidas al azar o a la variabilidad inherente a los fenómenos biológicos entre el grupo control (constituido por las gestaciones espontáneas) y el grupo de riesgo (constituido por las gestaciones logradas tras IA) en la incidencia de complicaciones obstétricas y perinatales, incluyendo entre estas: diabetes gestacional, alteraciones del crecimiento intrauterino, estados hipertensivos del embarazo, parto prematuro, índice de inducciones y cesáreas, menor puntuación en el test de Apgar, menor peso al nacer y alteraciones del pH de la arteria umbilical.

Las hipótesis nulas y alternativas son mutuamente excluyentes. Sólo existen dos decisiones posibles: rechazar la hipótesis nula (H_0) y aceptar la alternativa (H_1), o bien aceptar la hipótesis nula (H_0) y rehusar la alternativa (H_1), en cada una de las hipótesis expuestas.

Los objetivos que se derivan de las hipótesis anteriormente expuestas se resumen en los siguientes puntos:

- 1.** El análisis retrospectivo de las IA realizadas en el Hospital Universitario “Río Hortega” permitirá conocer si las tasas de embarazo y gestación múltiple son comparables a las publicadas por el Registro de la SEF 2010.
- 2.** Conocer la influencia de distintos factores pronósticos: edad, causa, tiempo de esterilidad, recuento de espermatozoides móviles y tipo de catéter empleado en la consecución de embarazo tras IA.
- 3.** Conocer si es válido nuestro protocolo de screening de aneuploidías en gestaciones únicas conseguidas tras IA o si éste debe ser modificado.
- 4.** El estudio comparativo de la evolución y resultados de las gestaciones logradas tras IA frente a gestaciones espontáneas permitirá demostrar si existen diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de complicaciones obstétricas y resultados perinatales.
- 5.** Análisis crítico de la actividad realizada en la Unidad de Reproducción que revierta en una mejora de la atención y conocimiento de la incidencia real de las diferentes complicaciones obstétricas en las gestaciones estudiadas.

METODOLOGÍA

Este proyecto de investigación consta de dos partes claramente diferenciadas:

Un estudio descriptivo retrospectivo de las inseminaciones artificiales realizadas en la Unidad de Reproducción del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario “Río Hortega”.

Un estudio casos-controles que compara las gestaciones conseguidas mediante Inseminación Artificial vs gestaciones espontáneas.

1. ESTUDIO DESCRIPTIVO

1.1. DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO DESCRIPTIVO

Se trata de un estudio descriptivo observacional, transversal de periodo (2009-2012) y retrospectivo.

1.2. ÁMBITO Y SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

La población incluida en el estudio son todas las parejas o mujeres (en el caso de IAD) que consultaron por esterilidad en la Unidad de Reproducción del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario “Río Hortega” y cumplieron criterios para realizar inseminaciones artificiales, tanto con semen de pareja como de donante. Las inseminaciones artificiales se llevaron a cabo en el período comprendido entre junio 2009 y junio 2012 en el citado centro.

Se realizaron 592 IA. Se descartan 13 de ellas para el estudio por proceder de ciclos reconvertidos desde una indicación inicial de FIV y que tras una baja respuesta en la

Metodología

estimulación (menos de 3 folículos) se decide realizar IA en vez de punción folicular en quirófano para extracción ovocitaria. Las razones para excluir dichos ciclos son dos: no cumplir criterios inicialmente para IA y haber empleado un protocolo de estimulación ovárica diferente al habitual en IA.

Se analizan, por tanto, un total de 579 IA. De ellas, 544 corresponden a ciclos de IAC realizados a un total de 203 parejas. 35 son ciclos de IAD realizados a 14 mujeres.

1.3. VARIABLES ANALIZADAS

Se analizan las siguientes variables:

Edad de las pacientes, expresada en años cumplidos, en el momento de apertura de la historia clínica y en cada ciclo de inseminación (se recalculan para cada ciclo de IA desde la fecha de nacimiento).

Tipo de esterilidad: se establecen 2 categorías:

- **Primaria**: ningún antecedente de embarazo después de al menos un año de intento reproductivo.
- **Secundaria**: ningún embarazo tras un año de intento reproductivo pero con antecedentes de al menos un recién nacido vivo.

Las parejas con antecedentes de uno o más abortos pero sin hijos vivos serán consideradas en este estudio como esterilidad primaria, aunque no cumplan la definición estricta (serían estrictamente infértiles, pero no estériles).

Tiempo de esterilidad: variable cuantitativa discreta, expresada en años.

Causa: variable cualitativa nominal, no dicotómica. Una vez completado el diagnóstico, se ha clasificado la etiología del siguiente modo:

- Factor masculino: cuando sólo se detectaron alteraciones en el varón o 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. A su vez se han clasificado:

Factor anatómico: definido como presencia de miomas o pólipos intracavitarios, hayan precisado o no corrección quirúrgica.

Factor tubárico: presencia de una sólo trompa permeable.

Endometriosis: entendida como endometriosis grado I-II, sin distorsión anatómica.

Anovulación/SOP: se incluyen como tales mujeres que cumplan uno de los siguientes criterios:

Ecografía sugestiva de SOP, con más de 10 folículos antrales por ovario.

Progesterona en segunda fase del ciclo inferior a 5 pg/mL.

Amenorrea mayor de 6 meses, descartada patología anatómica e hipotálamo-hipofisaria.

Fenotipo SOP: signos de androgenismo.

- Factor mixto: si existen alteraciones en ambos miembros de la pareja.
- Esterilidad de origen desconocido (EOD): si tras realizar todo el protocolo diagnóstico no se encuentra causa de esterilidad (incluiría factores cervicales, inmunológicos... dado que no se realizan este tipo de estudios diagnósticos al no haber demostrado un cambio de actitud terapéutico ante estas causas, como se ha

Metodología

comentado en el apartado “Medicina basada en la evidencia en el diagnóstico de esterilidad”).

Fármacos empleados en la inducción de la ovulación: variable cualitativa no dicotómica. Se han empleado 6 regímenes diferentes en los 544 ciclos de IAC, que se enumeran a continuación:

- Ciclo espontáneo: ciclo en el que no se ha usado medicación para la estimulación del crecimiento folicular. Excepcional en nuestro centro, dadas las evidencias existentes del beneficio de asociar siempre una estimulación ovárica controlada.
- Citrato de clomifeno solo.
- Citrato de clomifeno asociado a gonadotropinas recombinantes o a gonadotropina coriónica humana (hMG).
- hMG altamente purificada (Menopur®, Laboratorios Ferring, S.A.U).
- Folitropina α (Gonal-f®, Merck-Serono).
- Folitropina β (Puregón®, Organon).

Recuperación de espermatozoides móviles (REM): variable cuantitativa continua, que se obtiene en el laboratorio de Andrología tras procesar la muestra de semen, tanto en fresco (IAC) como tras descongelación (en caso de semen de donante). Esta preparación del semen es llevada a cabo por el embriólogo de la Unidad y por el profesional del Servicio de Análisis Clínicos. Se describe a continuación el material y metodología empleados para su obtención.

Protocolo para el procesamiento de las muestras de semen y obtención del REM

FASE PREANALÍTICA:

La muestra de semen debe ser recogida tras un periodo de abstinencia sexual entre 48-72 horas, mediante masturbación, en un recipiente estéril de boca ancha, teniendo que ser entregada antes de los 60 minutos posteyaculación, manteniendo durante todo el proceso una temperatura entre 20°C y 37°C.

A continuación se procede a la recogida de la siguiente información junto con el paciente en una sala privada: nombre y apellidos del varón, nombre y apellidos de su pareja, periodo de abstinencia mantenido, hora de recogida de la muestra, toma de medicación, dificultades en la producción de la misma y totalidad del eyaculado recogido.

FASE ANALÍTICA:

Se procede a analizar los siguientes parámetros macroscópicos:

- Licuefacción: la muestra seminal se licúa aproximadamente en 15 minutos a temperatura ambiente en movimiento de agitación (*Termo Shaker PST-60HL-4 Lan Technics*). Si el tiempo de licuefacción es superior a 60 minutos deberá hacerse constar en el informe. Una muestra normal se identificará por ser una muestra licuada, homogénea, sin grumos ni coágulos.
- Viscosidad: se analiza recogiendo con pipeta Pasteur (*Pasteur Pipette Graduated, COPAN, Italia*) y dejando caer gota a gota, si se forma un filamento superior a 2 cm lo registraremos como viscosidad anormal.
- Apariencia: un semen normal debería ser homogéneo, gris opalescente. Un aspecto traslúcido puede indicar baja concentración espermática, un aspecto marrón-pardo se puede deber a un sangrado reciente del tracto genital, si la coloración es rojiza indica sangrado en el momento de la recogida, por último, si el color es amarillento puede deberse a ictericia, o a presencia de vitaminas.

Metodología

- Volumen seminal: se mide con un tubo graduado (*FALCON Polystyrene Conical Tube, Becton Dickinson S.A., USA*)



Figura 34. Pipeta Pasteur, cámara Mackler y tubo de Falcon.

A continuación pasamos a realizar el examen microscópico de la muestra utilizando un microscopio de contraste de fases (*Olympus BX41*) y una Cámara de Makler (*Makler Counting Chamber Sefi-Medical Instruments, LTD.*) sobre la que se depositaran 10 μL de semen con micropipeta automática (*Eppendorf, Germany*) y analizamos las siguientes variables:

- Presencia de aglutinación espermática
- Presencia de células no espermáticas
- Movilidad espermática: diferenciando entre espermatozoides inmóviles, con movilidad no progresiva y con movilidad progresiva.
- Concentración espermática: la cámara Makler consta de una cuadrícula de 1 mm^2 dividida en 100 cuadros (figura 35), con una profundidad de 10 μm . Los espermatozoides contados en 10 de estos cuadros corresponden a una concentración de millones por mililitro.

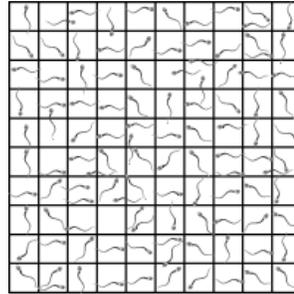


Figura 35. Cuadrícula Cámara Makler

- Morfología espermática: clasificando los espermatozoides como normales o anormales en base a cuatro categorías: defectos de cabeza, defectos de cuello/pieza intermedia, defectos de flagelo y presencia de restos citoplasmáticos.
- Vitalidad espermática: estudio de la funcionalidad de la membrana plasmática mediante el test Hipoosmótico (*Test Hypo-osmotic swelling test, FertiPro NV., Belgium*).

CAPACITACIÓN ESPERMÁTICA

La técnica utilizada de rutina en nuestro laboratorio para la capacitación del semen es gradientes de densidad (*SIL SELECT PLUS®*, *FertiPro N.V., Belgium*): gradientes al 45% y 90% consistentes en partículas de sílice coloidal y el medio de lavado con albúmina sérica humana, todos ellos suspendidos en una solución buffer de HEPES, mantenidos en estufa a 37°C (*Estufa JP Selecta, Barcelona, Spain*). Su fundamento se halla en la selección de los espermatozoides que pueden vencer la dificultad que presentan los gradientes de densidad del 90% y 45% y llegar hasta el fondo del tubo, además de actuar como filtro para el plasma seminal, células redondas, detritos y aquellos espermatozoides con movilidad no progresiva.

En la cabina de flujo laminar (*Cabina Flujo Laminar MiniH, Burdinola*) preparamos un tubo FALCON por inseminación, donde depositaremos con jeringa (*BD Plastipack, Madrid, Spain*) y aguja estériles (*BD microlance, Huesca, Spain*) 1.5mL del gradiente al 90%, y

Metodología

encima sin que se mezclen, 1.5mL del gradiente al 45% a continuación dejaremos resbalar lentamente por las paredes del tubo con pipeta Pasteur la muestra seminal (figura 29). Centrifugamos el tubo 18 minutos a 1800 rpm (*Centrifugue 5810R Eppendorf*). Una vez transcurrido este tiempo, de nuevo en la cabina de flujo laminar, procedemos a eliminar con pipeta Pasteur las capas formadas hasta dejar solamente el botón celular dónde están los espermatozoides, dónde añadiremos 1 mL de medio de lavado (*Washing Insemination médium, SIL SELECT PLUS, FertiPro N.V., Belgium*) cargado previamente en una jeringa. De nuevo centrifugamos durante 4 minutos a 1800 rpm y posteriormente retiramos el sobrenadante, y añadimos 0.250 mL de medio de lavado y resuspendemos. Ésta es nuestra fracción de espermatozoides móviles final que utilizaremos para la inseminación intrauterina una vez estudiados los parámetros explicados en la fase analítica.

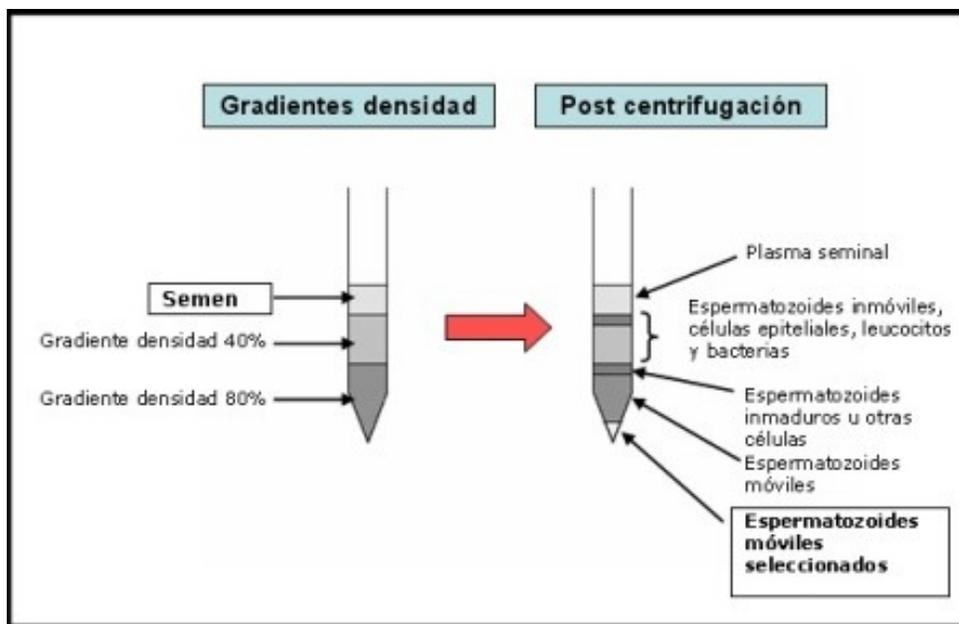


Figura 36. Esquema técnica de Gradientes de Densidad, antes y después de la centrifugación.

DESCONGELACIÓN ESPERMÁTICA

En el caso de realizar una Inseminación con semen de Donante, la muestra será solicitada por los pacientes a un Banco de Semen Español autorizado y será entregada por mensajería urgente en el Laboratorio el mismo día de la inseminación, conservada durante su transporte y hasta el momento de su uso en una bombona rellena de nitrógeno líquido a -196 °C.

Para el proceso de descongelación seminal prepararemos un tubo Falcon por cada pajuela de semen con agua estéril a 37 °C en estufa. Procederemos a extraer las pajuelas de la bombona y a meterlas en los tubos de agua caliente durante 30 segundos. Posteriormente secamos la superficie de las mismas con una gasa estéril y dejamos a temperatura ambiente dentro de la cabina de flujo hasta su total descongelación. Finalmente cortamos los extremos de las pajuelas y depositamos la muestra en un tubo Falcon identificado con el nombre de nuestra paciente.

El proceso de análisis y capacitación de la muestra es el mismo que para muestras de cónyuge.

Número de orden del ciclo de IA: variable cuantitativa discreta, que puede oscilar entre los valores de 1 y 6. A las pacientes sometidas a IAC se les ofertan 4 ciclos de tratamiento, que podrán ser ampliados hasta un máximo de 6 en caso de conseguir gestación seguida de aborto posterior en alguno de ellos. A las pacientes sometidas a IAD se les ofertan de entrada 6 ciclos de tratamiento.

Tipo de cánula con la que se insemina: variable cualitativa dicotómica.

- Cánula estándar: *IUI Cannula Estándar Laboratoire CCD®*, París.
- Cánula con memoria: *IUI Memory Cannula Laboratoire CCD®*, París, más rígida y que permite cierto grado de “moldeado” por parte del profesional que realiza la IA. Se emplea en los casos de IA con paso dificultoso a través del canal endocervical.



Figura 37. Cánulas utilizadas en IA.

A la izquierda (azul) cánula de memoria y a la derecha (blanca) cánula estándar.

2. ESTUDIO CASOS – CONTROLES

2.1. DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO CASOS-CONTROLES

Es un estudio analítico, observacional y longitudinal de casos y controles.

Trata de analizar las diferencias existentes entre las gestaciones espontáneas y las gestaciones conseguidas tras inseminación artificial.

2.2. ÁMBITO Y SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

Criterios de inclusión para Casos: Mujeres con gestación conseguida tras IA (de cónyuge o de donante) realizada en la Unidad de Reproducción del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario “Río Hortega”, durante el período junio 2009- junio 2012. Dicha gestación debe haber superado al menos el primer trimestre, para obtener como mínimo datos de marcadores bioquímicos y ecográficos de aneuploidías.

Criterios de exclusión para Casos:

- Mujeres con gestación espontánea
- Mujeres con gestación tras IA realizada fuera de la Unidad de Reproducción del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario “Río Hortega” o fuera del período de tiempo junio 2009 - junio 2012.
- Mujeres con IA realizada en nuestro Servicio pero procedentes de la reconversión de un ciclo de Fecundación *in vitro* con baja respuesta a IA. En el período de estudio hubo 13 IA fruto de estas reconversiones. Ninguno de ellos ha sido tenido en cuenta, ya que la

Metodología

indicación inicial de la técnica y la medicación empleada en la estimulación ovárica no fueron las propias de la IA.

- Mujeres con gestación conseguida tras otras TRA (inducción de la ovulación seguida de coitos dirigidos, FIV, FIV/ICSI)
- Mujeres con gestación múltiple.
- Mujeres cuya gestación ha sido controlada fuera de nuestro centro.

Partimos de 67 casos de gestaciones conseguidas tras IA que superan el primer trimestre de embarazo. De ellas, 53 corresponden a gestaciones únicas y 14 a gestaciones múltiples. Se excluye una de las gestaciones únicas por no haberse realizado ningún control de embarazo en nuestro centro. Por tanto, analizaremos 52 casos de gestación única.

Criterios de inclusión para Controles:

Mujeres con gestación espontánea con feto único durante el mismo período de estudio que los casos (junio 1009-junio 2012), con seguimiento y parto en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario “Río Hortega” que cumplan todos y cada uno de los siguientes criterios:

- Igual edad durante la gestación que cada uno de los casos.
- Igual paridad que los casos (primípara, secundípara o más) y con la misma vía de parto (vaginal o cesárea) en la gestación previa. El antecedente de aborto en el primer trimestre no es tenido en cuenta.
- Misma semana de gestación a la hora de realizar la ecografía del primer trimestre

- Ausencia de enfermedades agudas o crónicas relevantes (sí se incluyen patologías comunes como alergia al látex, hipotiroidismo, intolerancia al ácido acetil-salicílico o alergias medicamentosas)
- Historia clínica completa que contenga todas las variables que se pretenden analizar

Aunque en un principio se buscaron también controles para las 14 gestaciones múltiples finalmente se tomó la decisión de excluirlas de esta parte comparativa del estudio por los siguientes motivos:

- Diferencias en el número de fetos: de las 14 gestaciones múltiples una fue de orden 5 y otra de orden 3.
- Diferencias en la corionicidad: de las 12 gestaciones gemelares restantes 10 eran bicoriales-biamnióticas mientras que 2 fueron monocoriales biamnióticas. Dado que el seguimiento de las gestaciones monocoriales difiere enormemente de las bicoriales, no pueden ser incluidas en el mismo grupo de estudio.
- No se encontraron controles de la misma edad y paridad para 3 de los casos, con lo que el número final de gestaciones gemelares quedaba reducido a 7.

Criterios de exclusión para Controles:

- Mujeres con gestaciones conseguidas tras cualquier tipo de TRA.
- Mujeres con gestaciones cuyo seguimiento y parto no se haya realizado de forma completa en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario “Río Hortega”.

Metodología

- Mujeres con patología aguda o crónica relevantes que puedan afectar el curso y resultados de la gestación (Diabetes Mellitus, Hipertensión arterial, Enfermedades inflamatorias...)

Se seleccionan 52 controles de gestación única que cumplen los criterios mencionados.

2.3. VARIABLES ANALIZADAS

VARIABLES RELACIONADAS CON EL CRIBADO ECOGRÁFICO Y BIOQUÍMICO DE ANEUPLOIDÍAS EN EL PRIMER TRIMESTRE DE GESTACIÓN

Longitud cráneo-caudal (LCC o CRL del inglés *crow*n –*rump* –*length*) del embrión: es la longitud del embrión desde el polo cefálico hasta las nalgas (figura 38), expresada en mm. Varía en función de la edad gestacional.



Figura 38. Medición de CRL en el primer trimestre de gestación.

Plano sagital medio, con visualización de traslucencia nucal y hueso nasal.

(Dr Wolfgang Moroder)

Traslucencia nuchal: es el grosor del espacio anecoico situado en la nuca del feto, medido en un corte sagital. Para realizar la medición se precisa un ecógrafo de alta resolución con función de *video-loop* y *calipers* que permitan medir décimas de milímetro. El ecógrafo utilizado ha sido el modelo *Xario* de la marca *Toshiba*®, adquirido en 2008. Las medidas han sido realizadas por Ginecólogos de la Unidad de Diagnóstico Prenatal de nuestro Centro, siguiendo los protocolos y recomendaciones de la “Ecografía de la semana 11-13+6” de la *Fetal Medicine Foundation*. En el 95% de las ocasiones, la medida de la TN se ha podido obtener con éxito por vía transabdominal; el resto de las ocasiones, ha requerido una ecografía transvaginal. Se obtiene un plano medio sagital del feto en el que se mide la longitud cráneo-caudal para confirmar la edad gestacional, que debe estar entre 45 y 84 mm; en ese mismo corte se mide el máximo espesor de la colección de líquido econegativo que corresponde a la translucencia subcutánea, entre la piel fetal y los tejidos blandos sobre la columna cervical (figura 39).

Para la medición correcta de la TN es preciso:

- Obtención de un buen plano medio sagital del feto, con la imagen magnificada de modo que se visualice sólo la cabeza y el tórax fetales, y que los movimientos de los *calipers* detecten cambios de 0,1 mm.



Figura 39. Plano correcto para medición de la TN

Metodología

- El feto debe estar en posición neutra, puesto que en hiperextensión la medida se sobreestima hasta 0,6 mm, y en hiperflexión puede disminuir hasta 0,4 mm.
- Distinción cuidadosa entre la piel fetal y el amnios.
- Debe reducirse la ganancia para evitar el error de colocar los calipers en el borde difuminado de la línea, lo que causaría una subestimación de la medida de la TN.
- Realización de varias medidas (se anotará la mayor de ellas). La cruz del caliper debe ser difícilmente visible a medida que surge del borde de la línea y no debe verse en el fluido nucal.
- El cordón umbilical puede estar rodeando el cuello fetal en un 5-10% de los casos, lo que puede sobreestimar la medida de la TN. En estos casos, las medidas de la TN por encima y por debajo del cordón son diferentes y, para calcular el riesgo, lo más apropiado es utilizar la media entre ambas determinaciones.

f β -hCG: variable cuantitativa continua, expresada en ng/mL. El software informático “*PRISCA*” (*Software of the Risk Calculation of Trisomy 21, 18 and Neural Tube Defects, Siemens Medical*), contiene la base de datos para el cribado bioquímico y combinado de trisomía 21 y 18 en el primer trimestre. Este *software* transforma el valor obtenido de β -hCG en ng/mL en múltiplos de la mediana (MoM) para la edad gestacional introducida en el programa en semanas y días (ajustada por el CRL en el momento de realización de la ecografía del primer trimestre). La versión del *software* “*PRISCA*” disponible en el Hospital “Río Hortega” es la 4.0.20.4, de la que se dispone licencia para su uso, y está ubicada físicamente en los ordenadores del área de Genética y Biología Molecular del Servicio de Análisis Clínicos.

PAPP-A en sangre materna: variable cuantitativa continua expresada en mUI/mL. Al igual que el valor de la β -hCG, es transformado en MoM para esa edad gestacional por el *software* descrito.

Protocolo de obtención y procesamiento de las muestras para la determinación de PAPP-A y β -hCG libre.

Protocolo de la obtención de muestras

Tras la realización de la ecografía de primer trimestre a todas las gestantes se les extrajo una muestra de sangre. Las muestras se obtuvieron por punción de la vena cubital de un antebrazo libre de vías de infusión en el periodo de estudio (2009-2012) en el Servicio de Análisis Clínicos del Hospital “Río Hortega” de Valladolid.

Tras la extracción, las muestras permanecieron a temperatura ambiente en posición vertical hasta la retracción del coágulo y a continuación, fueron centrifugadas durante un tiempo de 8 minutos a 4000 rpm.

En estas muestras se cuantificaron los marcadores bioquímicos para la posterior emisión del informe al facultativo peticionario.

Determinación de PAPP-A y $f\beta$ -hCG

La cuantificación de PAPP-A y $f\beta$ -hCG libre ha sido realizada en suero mediante un inmunoensayo de quimioluminiscencia en el sistema Immulite 2000 (*Siemens Diagnostica*) utilizando reactivos proporcionados por dicha casa comercial. Los reactivos, están calibrados frente a estándares alto y bajo para cada uno de los marcadores bioquímicos cuantificados en una matriz de suero no humano en solución tampón. Este material estándar proporcional una curva de calibración lineal.

Tecnología y principios del ensayo

El principio de quimioluminiscencia utiliza un sustrato que reacciona y alarga la duración de emisión de energía quimioluminiscente de forma continua al unirse con los restos de fosfatasa alcalina. Los ensayos con tecnología quimioluminiscente realizadas en este equipo utilizan un

Metodología

éster de fosfato de adamantil de dioxetano en solución tampón de 2-amino-2-metil-1-propanol, que utiliza el estimulador cloruro de polivinilbencil.

Las determinaciones bioquímicas se realizan mediante un ensayo de tipo sándwich con las siguientes etapas:

- 1) Pipeteo de la muestra y los reactivos que contienen fosfatasa alcalina en la unidad de ensayo con la bola recubierta de anticuerpo específico de cada técnica.
- 2) Incubación en el carrusel diseñado a tal fin, con una duración de 30 o 60 minutos a 37°C y donde las unidades de ensayo sufren un movimiento rotacional para conseguir una óptima homogenización de los componentes.
- 3) Lavado para eliminar los residuos no unidos.
- 4) Adición del sustrato quimioluminiscente (fosfato de adamantil dioxetano) que ese incuba durante 10 minutos uniéndose a los restos de fosfatasa alcalina generando así una quimioluminiscencia continua. Esta señal continua, es proporcional a los restos de fosfatasa alcalina. La intensidad quimioluminiscente será convertida en concentración de antígeno utilizando en la curva de calibración almacenada.

El luminómetro tiene dos rasgos que contribuyen a la gran sensibilidad y rango dinámico:

- Un tubo fotomultiplicador altamente sensible que opera en un sistema contador de fotones.
- Un sistema automático de contaje con tres posiciones: negro para medir el contaje de fondo, un filtro que transmite 1/100 de luz emitida y posición abierta para la detección máxima de luz.

Determinación de PAPP-A

Es aplicable todo lo anterior, y en este caso, el ciclo de incubación es de 30 minutos. El reactivo esta compuesto por una solución de fosfatasa alcalina no humana conjugada con anticuerpo policlonal de conejo anti-PAPP-A en solución tampón, la bola de la unidad de reacción esta recubierta de anticuerpos monoclonales de origen murino anti-PAPP-A.

- Características analíticas y valores esperados:

Rango analítico: 0.025 mUI/mL (sensibilidad analítica) hasta 10 mUI/mL

Efecto pro-zona: ninguno hasta 115 mUI/mL

Valores esperados: establecidos por el propio laboratorio según los MoM obtenidos en esta por semana gestacional.

- Calibración y control de calidad:

Las determinaciones se han realizado en varias series analíticas, realizándose en cada una la calibración si era necesaria y el control de calidad interno.

La calibración se ha realizado con los calibradores proporcionados por la casa comercial constituidos por PAPP-A liofilizada en una matriz de suero no humana. La calibración se realiza a dos puntos con cuatro repeticiones para cada punto. La concentración del nivel bajo se aproxima a 8.73 mUI/mL y la del nivel alto a 54.4 mUI/mL. El control de calidad se ha realizado con dos viales proporcionados por el fabricante que contienen dos concentraciones distintas de PAPP-A liofilizadas en una matriz de suero no humana. Se reconstituyeron siguiendo las instrucciones del fabricante y fueron utilizadas inmediatamente. El nivel bajo, para una concentración media de 0.46 mUI/mL y un nivel alto con una concentración media de 2.32 mUI/mL. La obtención de resultados normales en ambos controles (media \pm 2SD) junto con unos coeficientes de variación menores del 5% al utilizar lotes de controles de calidad diferentes a lo largo del estudio, han sido requisito necesario para la aceptación de los resultados de las muestras.

Fracción libre de β -hCG

Es un ensayo secuencial inmunométrico con dos sitios de unión quimioluminiscente en fase sólida. La fase sólida (bola) está recubierta por anticuerpo monoclonal murino anti- β -hCG libre.

La fase sólida consiste en dos reactivos:

Metodología

- Tampón de matriz proteica.
- Anticuerpo policlonal de cabra anti- $f\beta$ -hCG marcado con fosfatasa alcalina (de intestino bovino), en solución tampón.

En el primer ciclo de incubación la muestra del paciente y el tampón se incuban junto con la bola durante 30 minutos. Durante este tiempo, la $f\beta$ -hCG de la muestra del paciente se une al anticuerpo monoclonal murino anti β -hCG libre de la bola. La muestra no unida se elimina entonces mediante lavados por centrifugación.

En el segundo ciclo, el anticuerpo policlonal de cabra $f\beta$ -hCG lmarcado con fosfatasa alcalina se añade al tubo de reacción original y se incuba durante otros 30 minutos. El anticuerpo policlonal de cabra anti- $f\beta$ -hCG marcado enzimáticamente se une al $f\beta$ -hCG inmovilizada formando el complejo de anticuerpo tipo sándwich. El conjugado enzimático no unido se elimina mediante lavados por centrifugación. Finalmente, se añade el sustrato quimioluminiscente al tubo de reacción y la señal generada es directamente proporcional a la cantidad de enzima unida.

- Características analíticas y valores esperados:

Rango analítico: 1 ng/mL (sensibilidad analítica) hasta 200 ng/mL

Efecto pro-zona: ninguno hasta como mínimo 113735 ng/mL

Valores esperados: los valores de normalidad en valores sanos, mujeres no embarazadas y post-menopáusicas se espera que sean menores al límite inferior de 2 ng/mL, los valores esperados en mujeres gestantes son los marcados por los MoM establecidos por semana gestacional.

- Calibración y control de calidad:

Las determinaciones se han realizado en varias series analíticas, realizándose en cada una la calibración si era necesaria y el control de calidad interno.

La calibración se ha realizado con los calibradores proporcionados por la casa comercial constituidos por $f\beta$ -hCG liofilizada en una matriz de suero no humana. La calibración se realiza a dos puntos con cuatro repeticiones para cada punto. La concentración del nivel bajo se aproxima a 1.5 ng/mL y la del nivel alto a 130 ng/mL.

El control de calidad se ha realizado con tres viales proporcionados por el fabricante que contienen tres concentraciones distintas de $f\beta$ -hCG liofilizadas en una matriz de suero no humana. Se reconstituyeron siguiendo las instrucciones del fabricante y fueron utilizadas inmediatamente. El nivel bajo, para una concentración media de 3.40 ng/mL, el medio de 22.2 ng/mL y un nivel alto con una concentración media de 79.7 ng/mL. La obtención de resultados normales en ambos controles (media \pm 2SD) junto con unos coeficientes de variación menores del 5% al utilizar lotes de controles de calidad diferentes a lo largo del estudio, han sido requisito necesario para la aceptación de los resultados de las muestras.

Riesgo bioquímico y combinado para trisomías 21 y 18.

Se expresan como fracción. La cifra se obtiene a través del *software* "PRISCA": la edad materna se combina con la TN y la bioquímica sérica ($f\beta$ -HCG y PAPP-A) y se introducen en el programa, que contiene las fórmulas de los distintos cocientes de probabilidad (*likelihoods ratios*) para calcular los riesgos. Existen diversos factores de corrección, si la paciente es diabética, si es de raza africana o asiática, o si la gestación se ha obtenido tras fecundación *in vitro*. El hábito tabáquico no cuenta con factor de corrección en el primer trimestre en este *software*. Tampoco existe factor de corrección para las gestaciones logradas tras IA. El mayor peso para el cálculo de los riesgos lo tiene la NT y dentro del riesgo bioquímico, la PAPP-A.

En nuestro centro está protocolizado realizar el cribado en un solo paso (*OSCAR*) y no el cribado secuencial por dos motivos: disminuir la pérdida en el reclutamiento de gestantes y mejor organización, ya que la base de datos y el programa de cálculo de riesgo se encuentran

Metodología

en el laboratorio. Se ofrece una prueba de diagnóstico invasivo (amniocentesis o biopsia de vellosidades coriales) con valores de riesgo combinado superiores a 1/270 para trisomía 21 y 1/100 para trisomía 18. También se ofrece el diagnóstico invasivo con riesgo bioquímico superior a 1/100, independientemente del valor del riesgo combinado. Esta decisión se tomó por ser este el grupo donde se encontraban la mayoría de falsos negativos en el cribado combinado.

VARIABLES RELACIONADAS CON EL SEGUIMIENTO DE LA GESTACIÓN:

Prueba de O'Sullivan: es la medición de la glucemia basal y a los 60 minutos de una sobrecarga oral de glucosa de 50 g. Es una variable cuantitativa discreta. Sus valores e interpretación han sido descritos en el apartado “Introducción”.

Sobrecarga oral de glucosa (TSOG) de 3 horas, variables cuantitativas discretas. Recoge el valor de la glucemia basal y los 60, 90 y 120 minutos tras la ingestión de una sobrecarga de glucosa de 100g. Sus valores e interpretación han sido descritos en el apartado “Introducción”.

Presencia o ausencia de patología gestacional:

- Diabetes gestacional: variable cualitativa no dicotómica con tres valores posibles: diabetes gestacional, intolerancia a hidratos de carbono o sin alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono.
- Retraso del crecimiento intrauterino: variable cualitativa dicotómica. Expresa la presencia o no de un CIR con independencia de su tipo o gravedad.
- Estado hipertensivo del embarazo: variable cualitativa dicotómica. Expresa la presencia o no de un EHE con independencia de su gravedad.

- Amenaza de parto prematuro: variable cualitativa dicotómica. Expresa la existencia de una amenaza de parto prematuro, definida como presencia de dinámica uterina y modificaciones cervicales en gestantes de menos de 37 semanas.

VARIABLES RELACIONADAS CON EL PARTO

Semana de gestación: Variable cuantitativa continua expresada en semanas y días.

Indicación de inducción: variable cualitativa dicotómica, que expresa la indicación o no de la inducción del parto, y en caso afirmativo, la causa de la misma (variable cualitativa no dicotómica).

Vía del parto: variable cualitativa no dicotómica. Expresa la vía de finalización de la gestación. Puede ser: parto eutócico, espátulas, fórceps, ventosa y cesárea.

Causa: Variable cualitativa no dicotómica. Sólo registrada en el caso de que la vía del parto haya sido cesárea.

VARIABLES RELACIONADAS CON EL RECIÉN NACIDO:

Peso: variable cuantitativa continua. Se expresa en gramos (g). Se calcula también el percentil correspondiente para ese peso y para esa edad gestacional (expresada en semanas completas y días). El cálculo del percentil (variable cuantitativa discreta) se hará mediante una “calculadora gestacional” creada por la Unidad de Medicina Fetal del Hospital Clínic de Barcelona, que tiene en cuenta el sexo del feto y cuyas fórmulas están referenciadas y corresponden a estándares locales, tanto para gestaciones únicas (Figueras F. *Customized birthweight for a Spanish Population*. 2008) (160) como para múltiples (Santamaría R. *Curvas españolas de peso neonatal*. 1998) (159).

Metodología

Sexo: variable cualitativa dicotómica (varón/hembra)

Test de Apgar: variable cuantitativa discreta. Recoge la puntuación al minuto y a los 5 minutos de vida. Es realizado por los pediatras que atienden al neonato siguiendo los criterios protocolizados. Su puntuación y significado han sido expuestos en el apartado “Introducción”.

pH de arteria umbilical: variable cuantitativa continua. Se obtiene mediante el análisis de una muestra de sangre fetal obtenida de una de las arterias umbilicales del cordón del recién nacido. Su significado y valores de referencia han sido expuestos en el apartado “Introducción”. El pHmetro empleado (modelo *GM Premier 4000. GP 4000*. N° de serie 08122078) está ubicado en el paritorio del hospital, no siendo necesario transportar la muestra al laboratorio central.

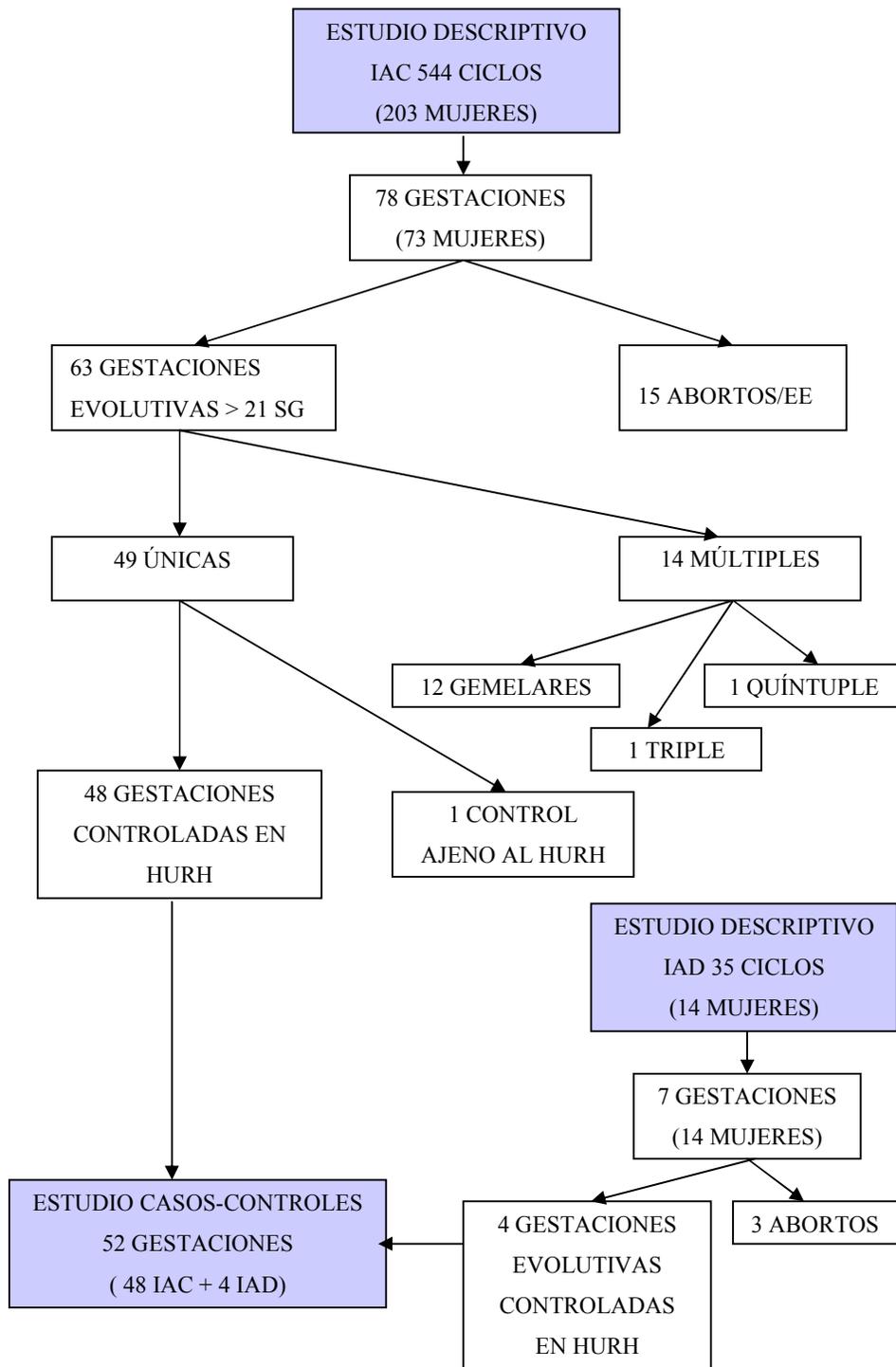


Figura 40. Esquema de las distintas partes del estudio.

3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas serán descritas como media \pm desviación estándar (DE) y su normalidad será establecida con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Por su parte, las variables cualitativas serán descritas mediante frecuencias absolutas y relativas (porcentajes). Se calcularán los Intervalos de Confianza al 95% (IC95%) de los parámetros obtenidos y será informado el porcentaje de valores perdidos. Finalmente, se utilizarán histogramas de frecuencia, barras de error o diagramas de cajas para representar las variables cuantitativas y gráficos de barras o de sectores para las cualitativas.

Para estudiar la asociación entre variables cualitativas se utilizará la prueba de Chi cuadrado con test exacto de Fisher o razón de verosimilitud, dependiendo de sus condiciones de aplicación. Para estudiar las diferencias entre medias se utilizará la prueba de la t de Student o la U de Mann-Whitney, dependiendo de las condiciones de aplicación, para 2 grupos, y el ANOVA o la H de Kruskal-Wallis, dependiendo asimismo de las condiciones de aplicación, para más de 2 grupos. El nivel de significación se considerará para una $p \leq 0,05$.

El análisis estadístico se ha realizado con el programa SPSS v. 15.0 (SPSS Inc. 1989-2006), del que se dispone de licencia de uso.

Para el cálculo de intervalos de confianza y comparación de proporciones se ha empleado también el programa Epidat© (programa para análisis epidemiológico de datos tabulados, Dirección General de Salud Pública de la Xunta de Galicia, Área de Análisis de Salud y Sistemas de Información Sanitaria, Organización Panamericana de Salud (OPS/OMS), versión 3.1, enero de 2006), disponible de forma gratuita en Internet (www.sergas.es).

4. ASPECTOS ÉTICOS

Este trabajo se ha realizado siguiendo las recomendaciones de la Declaración de Helsinki 2008.

Se ha solicitado la aprobación de la Comisión de Investigación y la Comisión de Ética Asistencial y Ensayos Clínicos (CEIC) del Hospital Universitario “Río Hortega”.

Todas las pacientes sometidas a Técnicas de Reproducción Asistida en nuestro centro firman el correspondiente Consentimiento Informado y los datos obtenidos para este estudio se han sacado en su totalidad de las historias clínicas y bases de datos del Servicio de Ginecología y Obstetricia y del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario “Río Hortega”, garantizando la confidencialidad y el cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal y de la Ley 41/2002 Básica Reguladora de los Derechos del Paciente y de lo dispuesto por la Agencia Española de Protección de Datos (AEPD).

No existe conflicto de intereses ni se dispone de financiación por organismos públicos o privados.

5. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

La búsqueda bibliográfica se ha llevado a cabo a través de una búsqueda general en Medline (PubMed, US National Library of Medicine www.ncbi.nlm.gov/pubmed) a través de términos libres y MeSH. También se han buscado las revisiones sistemáticas realizadas por la *Cochrane Database of Systematic Reviews* (www.biblioteca-cochrane.com), de acceso gratuito gracias a la suscripción realizada por el Ministerio de Sanidad y Política Social del Gobierno de España, relacionadas con cualquier aspecto de este estudio.

Se han limitado los hallazgos a aquellos publicados en inglés y castellano. Además de artículos de revistas se han empleado también libros de texto, publicaciones monográficas y tesis doctorales relacionadas con el tema de investigación.

Como gestor bibliográfico se ha utilizado *EndNote X6* © 1988-2012 Thomson Reuters, disponible en www.endnote.com y del que se dispone de licencia de uso.

La tesis es presentada según la Norma UNE 50-104-94.

RESULTADOS

1. ESTUDIO DESCRIPTIVO

1.1. INSEMINACIÓN ARTIFICIAL CON SEMEN DE CÓNYUGE (IAC)

DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN

203 parejas fueron candidatas a la realización de IAC en el periodo de estudio. A continuación se describen las variables analizadas.

Edad: la variable edad tiene una distribución no normal en nuestra población. La media fue de $34 \pm 2,9$ años. El rango de edad osciló entre un mínimo de 26 años y un máximo de 39.

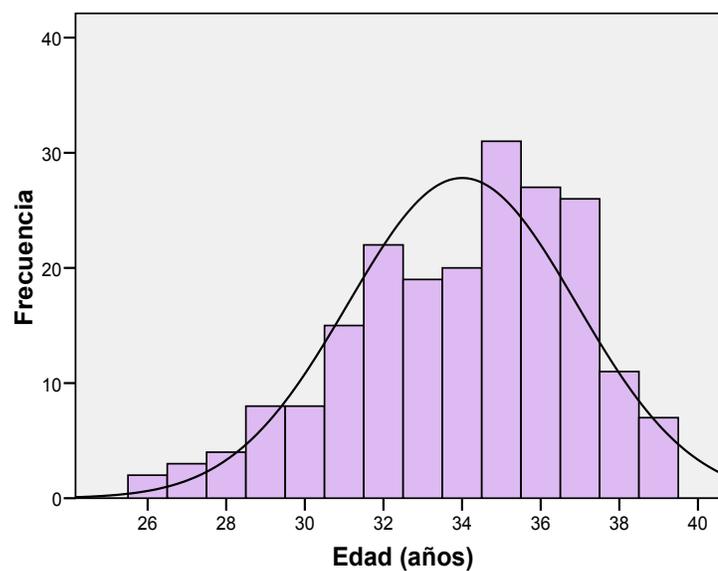


Figura 41. Distribución por edad de las 203 mujeres sometidas a IAC.

Resultados

Tiempo de esterilidad: esta variable también tiene una distribución no normal. La media fue de $2,3 \pm 1,1$ años. El 50% de las parejas llevaban intentando conseguir la gestación entre 2 (P_{25}) y 3 años (P_{75}).

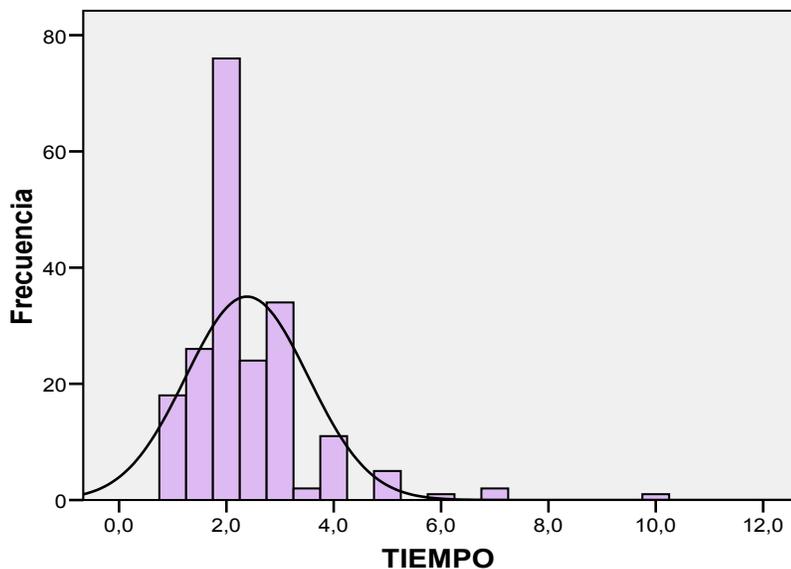
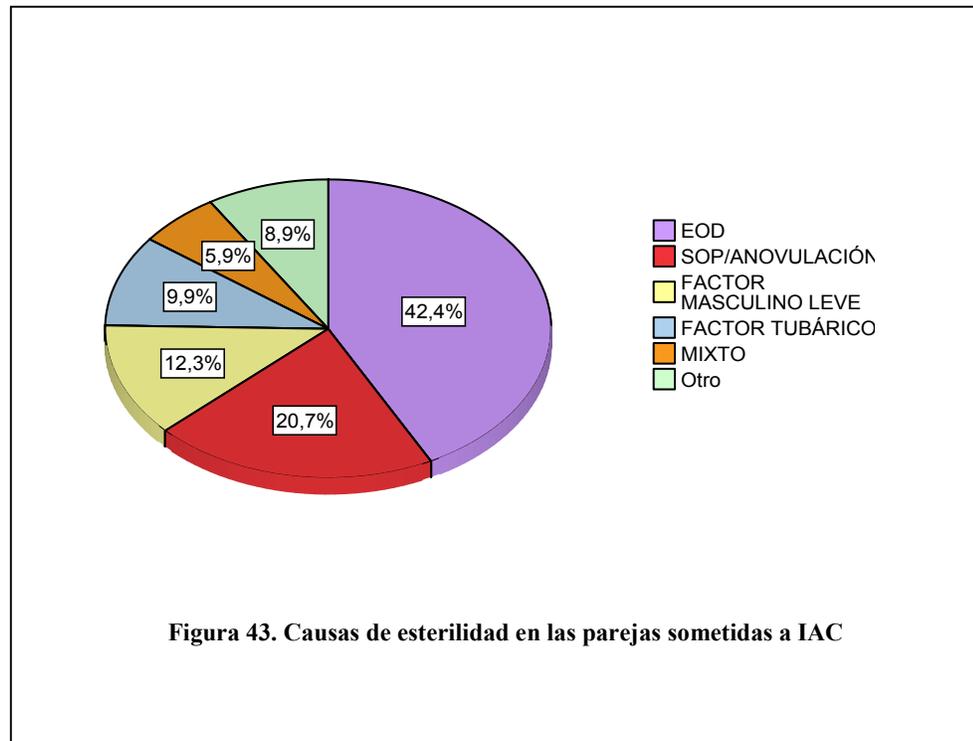


Figura 42. Tiempo de esterilidad en años en las parejas sometidas a IAC.

Tipo de esterilidad: 169 parejas (83%) referían esterilidad primaria (sin hijos vivos previos) y 34 (16,7%) esterilidad secundaria (al menos un hijo vivo)

Causa de esterilidad: En casi la mitad de las parejas no se halló una causa objetivable. En el resto, las causas más frecuentes fueron la anovulación y el factor masculino leve.



DESCRIPCIÓN DE LOS CICLOS DE IAC

Se realizan 544 ciclos de IA a las 203 parejas descritas. En 78 casos se consigue embarazo clínico (objetivable en ecografía), lo que nos da un **porcentaje de gestación sobre el total de ciclos de 14,34%** (IC95%:11,3-17,37). Los 78 embarazos se dan en 73 mujeres (en 5 mujeres que consiguen gestación pero ésta no ha sido evolutiva, se logra gestación clínica en otro ciclo posterior). Por tanto, **el porcentaje de gestación acumulado por pareja es del 35,96%** (IC95%: 29,11-42,89).

En todos los ciclos de IAC se han analizado las siguientes variables:

Resultados

Edad: Sigue una distribución no normal, con una media de $34,1 \pm 2,8$ años. Durante los tres años de realización del estudio, una paciente en su último ciclo cumple los 40 años.

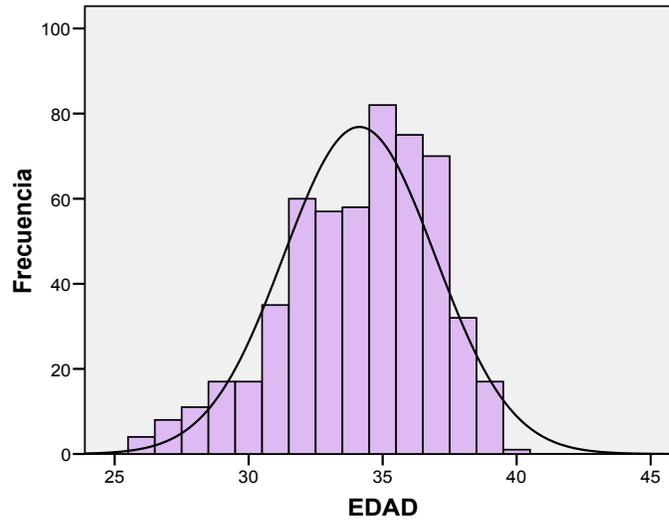


Figura 44. Distribución por edad en los 544 ciclos de IAC.

REM: La distribución del recuento de espermatozoides móviles también es no normal. El 50% de los ciclos tuvieron un REM entre 9,5 (P_{25}) y 27 millones (P_{75}).

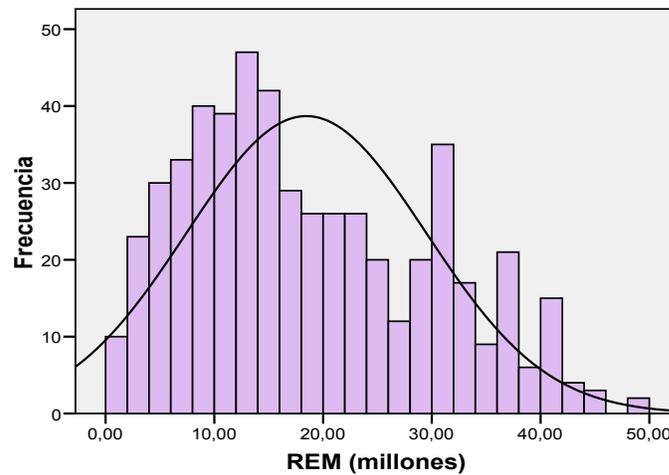


Figura 45. Distribución de la variable REM en los 544 ciclos de IAC.

Ciclo: la distribución por número de ciclo se muestra en la figura 46. Los tres primeros ciclos constituyen el 86,2 % del total. Sólo se realizaron 5 quintos ciclos y un sexto ciclo.

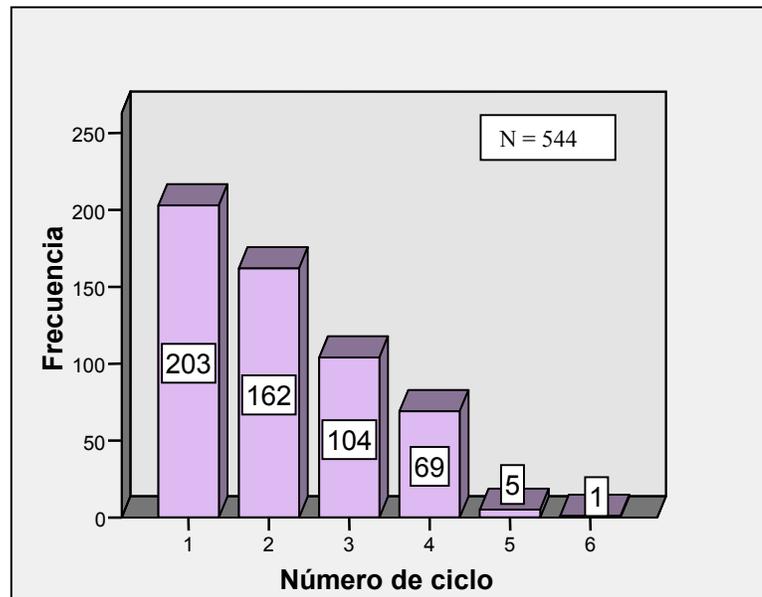


Figura 46. Distribución de las IAC en función del número de ciclos.

Fármaco empleado en la inducción de la ovulación: los fármacos más usados han sido la folitropina α y β (FSH recombinantes) (77,9%). La hMG se usó en el 19,1% de los ciclos.

El empleo de citrato de clomifeno, sólo o asociado a alguna de las moléculas anteriores y los ciclos espontáneos, constituyeron el 2,9% restante (figura 47), y han sido descartados por su bajo número para el análisis estadístico.

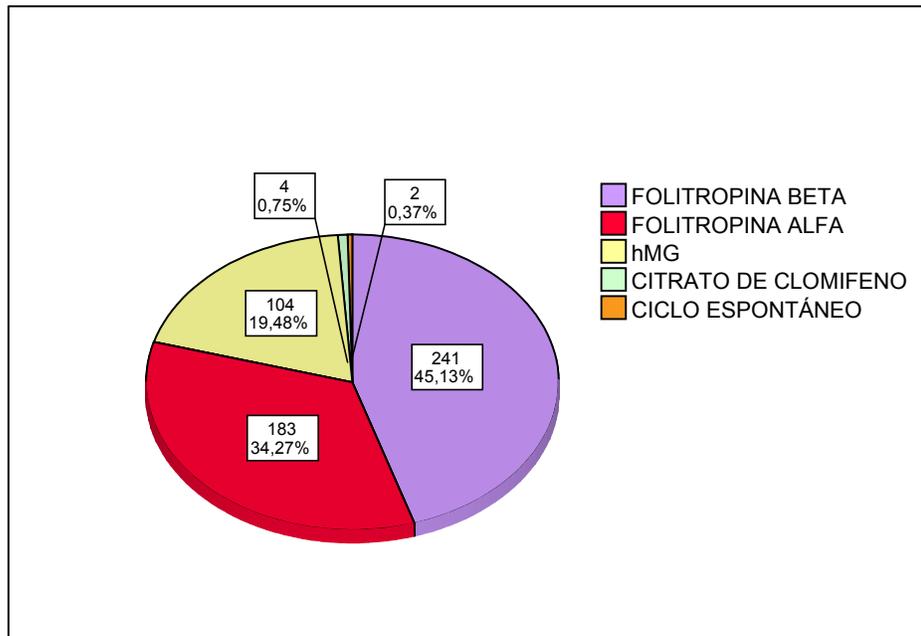


Figura 47. Fármacos empleados en la inducción de la ovulación en los ciclos de IAC.

Catéter: en 477 IAC (87,7%) se empleó el catéter estándar. En 67 IAC (12,3%) fue necesario el catéter con memoria.

DESCRIPCIÓN DE LOS EMBARAZOS TRAS IAC

A continuación se describen las 78 gestaciones conseguidas.

Evolución: Desconocemos la evolución de uno de los 78 embarazos, al no haber acudido la paciente a ninguna consulta sucesiva. De las 15 gestaciones no evolutivas (19,2%), 2 fueron embarazos extrauterinos, 12 abortos diferidos del primer trimestre y una gestación triple acabó en un parto inmaduro en la semana 21, con pérdida de los tres fetos.

Una gestación gemelar sufre muerte intraútero en la semana 34 de uno de los 2 fetos. Se contabiliza como gestación evolutiva y “recién nacido en casa” al estar el 2º gemelo vivo y sano.

Por tanto, el porcentaje de gestación evolutiva con “recién nacido en casa” en IAC es del 80,5% (11,58% por ciclo).

Gestaciones múltiples: la tabla 14 muestra el porcentaje y distribución de embarazos múltiples en nuestra población. Se registra una gestación de orden 3, comentada en el apartado anterior, y otra de orden cinco. En esta última se indica una reducción embrionaria precoz (semana 6) y se mantiene una gestación gemelar. En la semana 10ª se produce pérdida de uno de los fetos, quedando como gestación única que llega a las 34 semanas. Nace un varón vivo y sano.

	Frecuencia (porcentaje)
Únicos	63 (80,8%)
Gemelares	12 (15,3%)
Triples	1 (1,3%)
> 3 sacos	1 (1,3%)
Desconocido	1 (1,3%)
Total	78 (100%)

Tabla 14. Gestaciones múltiples en IAC

Resultados

ANÁLISIS DE VARIABLES EN LOS GRUPOS GESTACIÓN /NO GESTACIÓN

Edad: no existe diferencia estadísticamente significativa al comparar la media de edad del grupo de las embarazadas ($33,5 \pm 3,0$ años) con la del grupo de no embarazo ($34,2 \pm 2,7$ años) ($p=0,06$). Sin embargo, analizando dos grupos de edades (31 años o menores frente a mayores o iguales de 32 años), las diferencias entre los grupos embarazo y no embarazo son significativas y relevantes (23,9% vs 12,4%).

			Gestación		Total
			SÍ	NO	
Edad <=31 años	n	22	70	92	
	%	23,9%	76,1%	100,0%	
>=32 años	n	56	396	452	
	%	12,4%	87,6%	100,0%	
Total	n	78	466	544	
	%	14,3%	85,7%	100,0%	

Tabla 15. Edad- Gestación en los 544 ciclos de IAC : tabla de contingencia ($p=0,004$).

Si además analizamos la variable “EDAD” en las 203 mujeres a las que se realiza IAC (en vez de en los 544 ciclos), las diferencias son aún mayores.

			Gestación		Total
			SÍ	NO	
Edad <=31 años	n	23	17	40	
	%	57,5%	42,5%	100,0%	
>=32 años	n	50	113	163	
	%	30,7%	69,3%	100,0%	
Total	n	73	130	203	
	%	36,0%	64,0%	100,0%	

Tabla 16. Edad- Gestación en las 203 mujeres que realizaron ciclos de IAC : tabla de contingencia ($p=0,002$).

Tiempo o duración de la esterilidad: existen diferencias significativas entre las mujeres con 2,5 o menos años de duración de la esterilidad frente a las de más de 2,5 años.

			Gestación		Total
			SÍ	NO	
tiempo	<= 2,5 años	n	58	86	144
		%	40,3%	59,7%	100,0%
	>2,5 años	n	15	44	59
		%	25,4%	74,6%	100,0%
Total		n	73	130	203
		%	36,0%	64,0%	100,0%

Tabla 17. Tiempo de esterilidad- Gestación: tabla de contingencia (p=0,045).

REM: no se ha observado ninguna diferencia significativa en función de la cifra de REM entre los ciclos en los que se logra embarazo y los que no.

			Gestación		Total
			SÍ	NO	
REMGrupos	<5 millones	n	7	40	47
		%	9,0%	8,6%	8,6%
	5-10 millones	n	12	85	97
		%	15,4%	18,2%	17,8%
	10-20 millones	n	22	162	184
		%	28,2%	34,8%	33,8%
	20-40 millones	n	31	161	192
		%	39,7%	34,5%	35,3%
	>40 millones	n	6	18	24
		%	7,7%	3,9%	4,4%
Total		n	78	466	544
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 18. REM-Gestación: tabla de contingencia (p=0,43)

Resultados

Causa: La siguiente tabla muestra la distribución de las distintas etiologías en el grupo de parejas que consiguen gestación y en el que no. La mayoría de los éxitos se consigue en el grupo de las anovuladoras y en la EOD, seguido del factor masculino leve.

CAUSA	GESTANTES TRAS IAC	NO GESTANTES TRAS IAC	TOTAL
EOD	34 (46,6%)	52 (40,0%)	86
ANOVULACIÓN	19 (26%)	23 (17,7%)	42
FACTOR MASCULINO LEVE	8 (11%)	17 (13,1%)	25
FACTOR TUBÁRICO	4 (5,5%)	17 (13,1%)	21
MIXTO	3 (4,1%)	9 (6,9%)	12
ENDOMETRIOSIS	2 (2,7%)	6 (4,6%)	8
FACTOR ANATÓMICO	2 (2,7%)	4 (3,1%)	6
FOO	1 (1,4%)	2 (1,5%)	3
TOTAL	73 (100%)	130 (100%)	203

Tabla 19. Causa de esterilidad - gestación.

Fármacos: se analiza el grupo de ciclos en el que se empleó FSHr (independientemente de que fuera folitropina alfa o beta) frente al grupo en que se empleó hMG. La diferencia en cuanto a la obtención de gestación no fue significativa. No se obtuvo ninguna gestación en las pacientes estimuladas con citrato de clomifeno, solo o asociado a otras moléculas ni en los ciclos espontáneos (sin medicación). Dado su bajo número se han excluido de esta parte del estudio estadístico.

			Gestación		Total
			Sí	No	
Farmaco	FSHr	n	62	362	424
		%	14,6%	85,4%	100,0%
	hMG-HP	n	16	98	114
		%	14,0%	86,0%	100,0%
Total		n	78	460	538
		%	14,5%	85,5%	100,0%

Tabla 20. Fármaco-Gestación: tabla de contingencia (p=0,87).

Tipo de catéter: se encuentran diferencias a favor del catéter flexible (14,7% vs 11,9%) pero sin significación estadística.

			Gestación		Total
			Sí	NO	
CATÉTER	Memoria	n	8	59	67
		%	11,9%	88,1%	100,0%
	Flexible	n	70	407	477
		%	14,7%	85,3%	100,0%
Total		n	78	466	544
		%	14,3%	85,7%	100,0%

Tabla 21. Catéter-Gestación: tabla de contingencia (p= 0,55).

Ciclo: se muestra la distribución de los embarazos en función del ciclo en el que se consiguieron. El mayor porcentaje se consigue en el primer ciclo y segundo ciclos (42,3% y 34,62% de los embarazos respectivamente). La diferencia en cuanto a la consecución de gestación de los dos primeros ciclos frente a los ciclos tercero y siguientes es estadísticamente significativa (p=0,04) y clínicamente relevante.

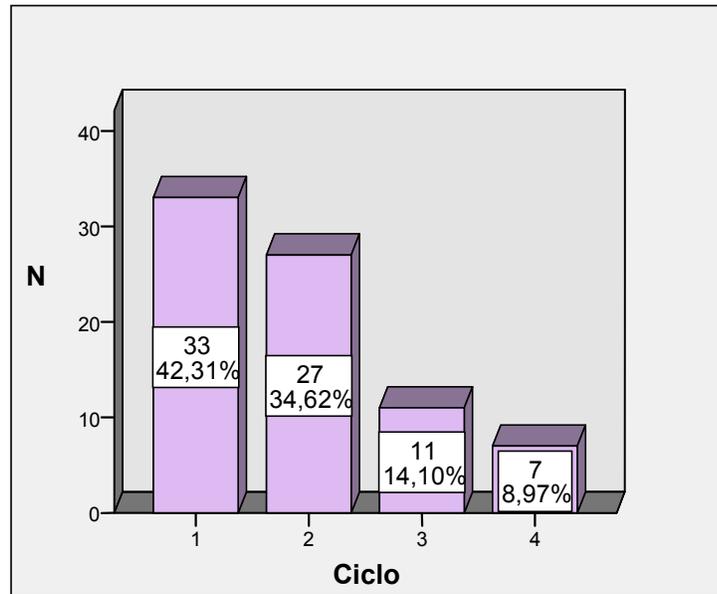


Figura 48. Distribución de los embarazos en función del número de ciclo.

			Gestación		Total
			SÍ	NO	
Nº de CICLO	1º-2º ciclo	n	60	305	365
		%	16,4%	83,6%	100,0%
	>=3º ciclo	n	18	161	179
		%	10,1%	89,9%	100,0%
Total		n	78	466	544
		%	14,3%	85,7%	100,0%

Tabla 22. Número de ciclo-Gestación: tabla de contingencia (p=0,04).

Finalmente se realiza un análisis multivariante mediante una regresión logística para predecir la probabilidad de embarazo introduciendo las variables edad, tipo de catéter, fármaco empleado, REM, número de ciclo y tiempo de esterilidad. El modelo mostró un porcentaje de explicación del 85,5% con una significación (p) de 0.025. Sólo la variable edad mostró de manera significativa una mayor probabilidad de gestación con un riesgo relativo de 2,20 (IC95%: 1,24-3,89).

Variables				
	p	Riesgo relativo	I.C. 95,0%	
			Inferior	Superior
Edad (<31 años vs >31 años)	,007	2,202	1,245	3,894
Catéter (flexible vs memoria)	,641	1,208	,545	2,676
Fármaco (FSHr vs hMG)	,870	,951	,518	1,744
REM	,208	1,014	,992	1,037
Número de ciclo (1º-2º vs 3º-4º)	,085	,607	,344	1,071
Tiempo de esterilidad (<2,5 años vs >2,5 años)	,223	,701	,395	1,243

Tabla 23. Riesgos relativos de las distintas variables en la consecución de gestación: regresión logística.

1.2. INSEMINACIÓN ARTIFICIAL CON SEMEN DE DONANTE

DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN.

14 mujeres fueron candidatas a la realización de IAD, realizándose un total de 35 inseminaciones en el periodo del estudio. Se consiguieron 7 embarazos, lo que nos da un **porcentaje de embarazo por ciclo de IAD del 20%, y un porcentaje acumulado de embarazo por mujer del 50%.**

Edad: la edad media fue de $34.1 \pm 2,7$ años.

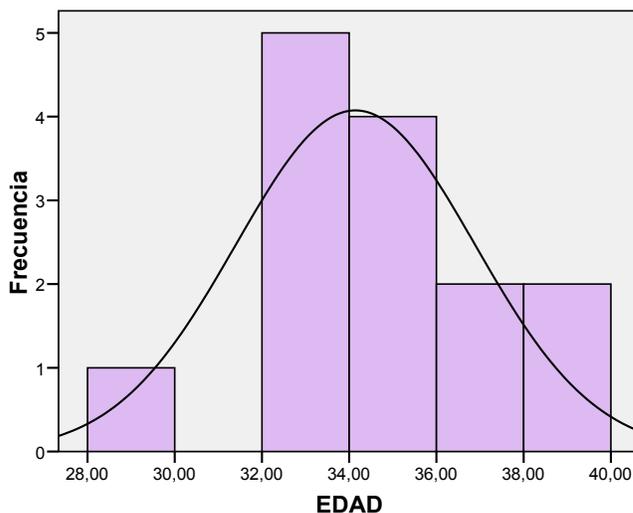


Figura 49. Distribución por edad de las 14 mujeres a las que se realizó IAD.

Tiempo de esterilidad: de las 14 mujeres sólo 9 llevaban entre 1,5 y 6 años (P_{25} - P_{75}), intentando el embarazo con su pareja heterosexual. El resto no lo habían intentado (no cumplen criterios de esterilidad).

Tipo de esterilidad: el 92,9% eran esterilidades primarias. Sólo una pareja (7,1%) tenía ya un hijo previo.

Causa: En 8 parejas se objetivó como causa un factor masculino severo (azoospermia), diagnosticándose síndrome de Klinefelter a 3 varones que lo desconocían. Otro varón resultó ser portador del gen de la fibrosis quística. Otra pareja decidió optar por las IAD al estar el varón afecto de distrofia miotónica de Steinert. Tres eran mujeres sin pareja y otra tenía pareja homosexual. Una pareja era serodiscordante para hepatitis C sin haber intentado nunca gestación y prefiriendo el empleo de semen de donante a técnicas de lavado de semen en un centro de referencia.

Carece de sentido analizar el porcentaje de gestaciones en función de las causas porque la causa al final es siempre la misma: factor masculino.

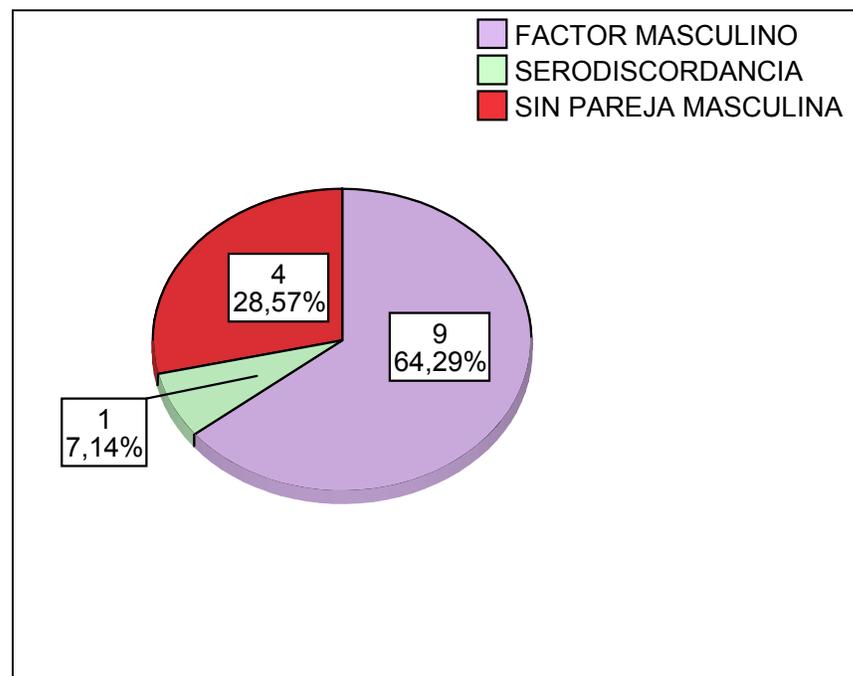


Figura 50. Causa en mujeres del grupo IAD.

Resultados

DESCRIPCIÓN DE LOS CICLOS DE IAD

Edad: la media de edad fue de $34,6 \pm 2,6$ años. La paciente más joven tenía 28 años y la mayor 39.

REM: el semen, procedente de distintos bancos de España, tuvo una media de espermatozoides móviles de $8,2 \pm 3,6$ millones.

Fármaco empleado en la inducción de la ovulación: el más empleado fue la hMG (45,71%), aunque sumando los dos tipos de FSH recombinante, ésta supone el 54,29%.

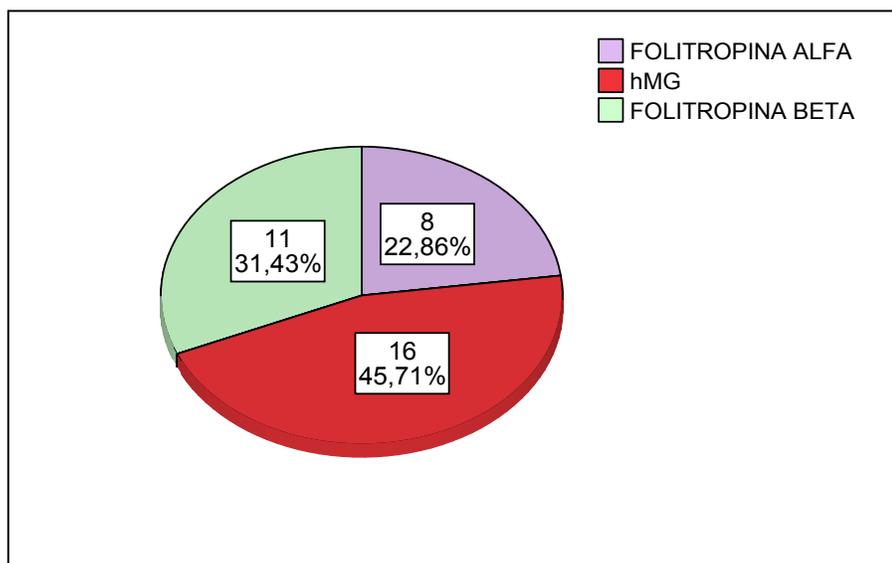


Figura 51. Fármacos empleados en la estimulación ovárica en IAD.

Catéter: en 28 ciclos (80%) se empleó el catéter estándar y en 7 (20%) el de memoria.

Número de ciclo: la distribución por número de ciclo se muestra en la figura 14. Los ciclos 1º y 2º constituyen más del 70% del total.

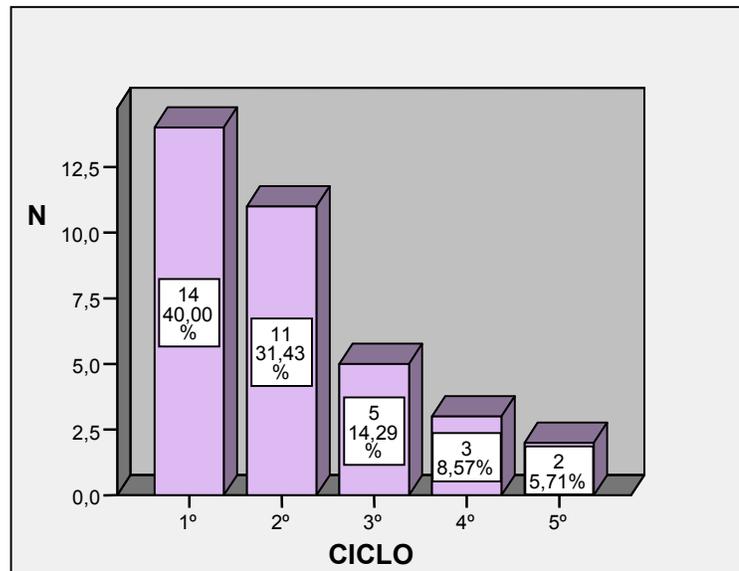


Figura 52. Distribución por número de ciclo en las IAD

DESCRIPCIÓN DE LOS EMBARAZOS TRAS IAD

Evolución: tres gestaciones (42,9%) terminaron en aborto. No hubo ningún embarazo extrauterino. Cuatro (57,1%) llegaron a término, pero hubo un caso de feto muerto intraútero en la semana 39 de gestación. **El porcentaje de gestación evolutiva con “recién nacido en casa” para IAD fue del 42,8% (8,57% por ciclo).**

Gemelaridad: No hubo ningún embarazo múltiple en el grupo de las IAD.

Ciclo: se muestra la distribución de los embarazos en función del ciclo en el que se consiguieron. El mayor porcentaje se consigue en el segundo ciclo (57,14%).

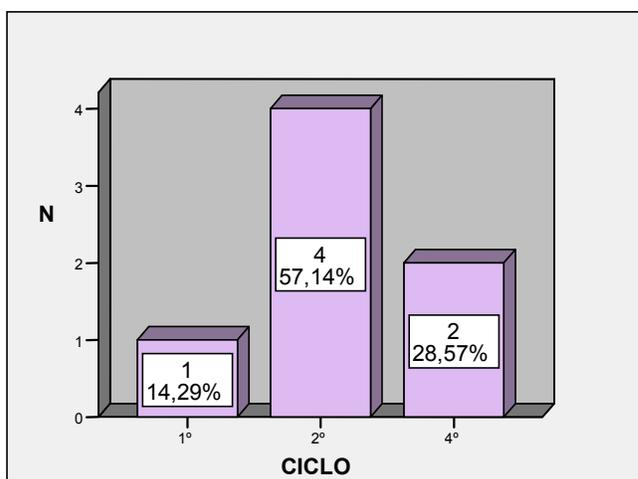


Figura 53. Distribución de los embarazos tras IAD en función del número de ciclo.

ANÁLISIS DE VARIABLES ENTRE LOS GRUPOS GESTACIÓN / NO GESTACIÓN

Edad: no se observan diferencias entre el grupo que consigue gestación y el que no.

Número de ciclo: no existen diferencias en función del número de ciclo.

Fármacos: se analiza el grupo de ciclos en el que se empleó FSHr (independientemente de que fuera folitropina alfa o beta) frente al grupo en que se empleó hMG. Se observaron diferencias a favor de hMG (25% vs 15,8%) pero sin significación estadística.

			Gestación		Total
			SÍ	NO	
Fármaco	FSHr	n	3	16	19
		%	15,8%	84,2%	100,0%
	hMG	n	4	12	16
		%	25,0%	75,0%	100,0%
Total		n	7	28	35
		%	20,0%	80,0%	100,0%

Tabla 24. Fármaco –Gestación en IAD: tabla de contingencia (p= 0,49).

Tipo de catéter: tampoco se encuentran diferencias estadísticamente significativas en función del catéter empleado en la IAD.

			Gestación		Total
			SÍ	NO	
CATETER	Flexible	n	5	23	28
		%	17,9%	82,1%	100,0%
	Memoria	n	2	5	7
		%	28,6%	71,4%	100,0%
Total		n	7	28	35
		%	20,0%	80,0%	100,0%

Tabla 25. Catéter-Gestación en IAD: tabla de contingencia (p=0,52)

1.3. COMPARACIÓN DE RESULTADOS CON EL REGISTRO SEF 2010

El último Registro de la Sociedad Española de Fertilidad publicado corresponde a los ciclos realizados en 2010. Los datos publicados para IA pueden consultarse íntegramente en el anexo D. Al exponer los resultados de IA dividen a las pacientes en dos grupos de edad: menores de 40 años y mayores o iguales a 40 años. Compararemos nuestros resultados siempre con el grupo de mujeres menores de 40 años, ya que todas las mujeres del estudio lo son.

Las variables descritas en este registro y que pueden compararse con los datos de nuestra población a estudio se muestran en las tablas siguientes:

Gestaciones por ciclo en IAC: la comparación de ambas proporciones no muestra diferencias significativas.

	Gestaciones	Ciclos	% de gestaciones (IC95%)
HURH	78	544	14.34% (11,30-17,37)
Registro SEF	2753	21204	12,98% (12,53-13,44)

Tabla 26. Gestaciones por ciclo en IAC: comparativa con Registro SEF (p= 0,37)

Gestaciones por ciclo en IAD: la comparación de ambas proporciones no muestra diferencias significativas.

	Gestaciones	Ciclos	% de gestaciones (IC95%)
HURH	7	35	20% (5,32-34,68)
Registro SEF	1218	5385	22,6% (21,49-23,74)

Tabla 27. Gestaciones por ciclo en IAD: comparativa con Registro SEF (p= 0,87)

Total gestaciones por ciclo en IA: la comparación de ambas proporciones no muestra diferencias significativas.

	Gestaciones	Ciclos	% de gestaciones (IC95%)
HURH	85	579	14,68% (11,71-17,65)
Registro SEF	3971	26589	14,39% (14,50-15,36)

Tabla 28. Total gestaciones por ciclo en IA: comparativa con Registro SEF (p= 0,91)

Gestaciones múltiples en función del tipo de IA: no existen diferencias significativas entre la proporción de gestaciones únicas (p=0,13) y múltiples (p=0,14) para IAC entre nuestra población y el registro SEF. Tampoco existen diferencias significativas en el caso de IAD, a pesar de no haber registrado ninguna gestación múltiple, dado el bajo número de casos (p=0,62). Comparando los porcentajes totales de gestación múltiple (IAC+IAD) respecto al número total de IA la diferencia tampoco es significativa (p= 0,44).

Resultados

	HURH			Registro SEF		
	IAC	IAD	Total	IAC	IAD	Total
Únicos	63 (80,8%)	7 (100%)	70 (82,3%) IC95% (73,6-91,0)	2400 (87,2%)	1053 (86,5%)	3453 (86,9%) IC95% (85,8-88,0)
Gemelares	12 (15,3%)	0 (0%)	12 (14,11%)	307 (11,2%)	142 (11,7%)	449 (11,30%)
Triples	1 (1,3%)	0 (0%)	1 (1,17%)	38 (1,4%)	21 (1,7%)	58 (1,4%)
> 3 sacos	1 (1,3%)	0 (0%)	1 (1,17%)	8 (0,3%)	2 (0,2%)	10 (0,2%)
Total múltiples	14 (17,9%)	0 (0%)	14 (16,47%) IC95%(7,9-2,9)	353 (12,8%)	165 (13,54%)	518 (13,04%) IC95% (11,9-14,1)
Total gestaciones	78 (100%)	7 (100%)	85 (100%)	2753 (100%)	1218 (100%)	3971 (100%)

Tabla 29. Gestaciones múltiples en función del tipo de IA

Evolución de los embarazos: la diferencia entre el porcentaje de gestaciones no viables (abortos + ectópicos) no es significativa ($p=0,77$). Tampoco existe diferencia entre el porcentaje de partos respecto al total de gestaciones de manera global (IAC +IAD) ($p=0,77$) ni comparando por separado el porcentaje de partos tras IAC ($p=0,60$) y tras IAD ($p=0,51$).

	HURH			Registro SEF		
	IAC	IAD	Total	IAC	IAD	Total
Partos	62 (80,5%)	4 (57,1%)	66 (78,5%) IC95% (69,2-87,9)	1635 (77,3%)	710 (75,1%)	2345 (76,6%) IC95% (75,0-78,1)
Abortos	13 (16,8%)	3 (42,8%)	16 (19,0%)	444 (21%)	214 (22,6%)	658 (21,4%)
Ectópicos	2 (2,5%)	0 (0,0%)	2 (2,3%)	36(1,7%)	22 (2,3%)	58 (1,8%)
Total gestaciones con evolución conocida	77 (100%)	7 (100%)	84 (100%)	2115 (100%)	946 (100%)	3061 (100,0%)

Tabla 30. Evolución de los embarazos tras IA

Partos múltiples en función del tipo de IA: no existe diferencia significativa entre el porcentaje de partos múltiples en IA publicado en el Registro SEF 2010 y nuestra población ($p=0,31$).

Resultados

	HURH			Registro SEF		
	IAC	IAD	Total	IAC	IAD	Total
Únicos	51 (82,2%)	4 (100%)	55 (83,3%) IC95% (73,5-93,0)	1448 (88,6%)	619 (87,2%)	2067 (88,1%) IC95% (86,8-89,4)
Gemelares	11 (17,7%)	0 (0,0%)	11 (16,6%)	178 (10,9%)	86 (12,1%)	264 (11,2%)
Triples	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	8 (0,5%)	5 (0,7%)	13 (0,5%)
> 3 sacos	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,0%)
Total múltiples	11 (17,7%)	0 (0,0%)	11 (16,6%) IC95% (6,9-26,4)	187 (11,4%)	91 (12,8%)	278 (11,8%) IC95% (10,5-13,1)
Total partos	62 (100%)	4 (100%)	66(100%)	1635 (100%)	710 (100,0%)	2345 (100,0%)

Tabla 31. Partos múltiples en función del tipo de IA

2. ESTUDIO CASOS – CONTROLES

2.1. VARIABLES RELACIONADAS CON EL CRIBADO ECOGRÁFICO Y BIOQUÍMICO DE ANEUPLOIDÍAS EN EL PRIMER TRIMESTRE DE GESTACIÓN

CRL, NT, PAPP-A y $f\beta hCG$: Se muestran en las gráficas siguientes los resultados de estas variables en el grupo de pacientes gestantes tras IA y de los controles (gestaciones espontáneas).

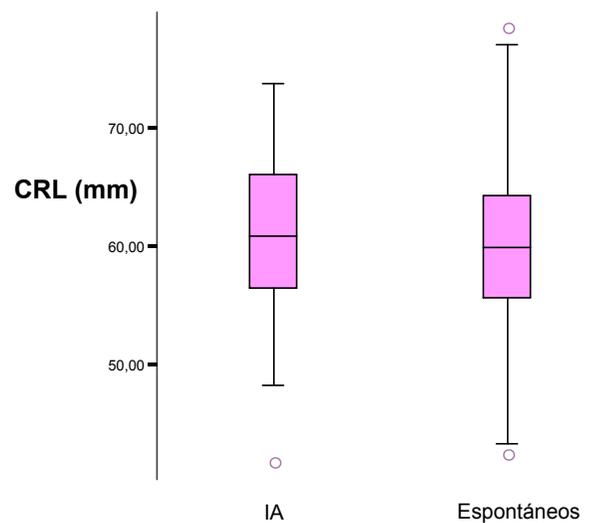


Figura 54. CRL en los grupos caso y control ($p=0,60$).

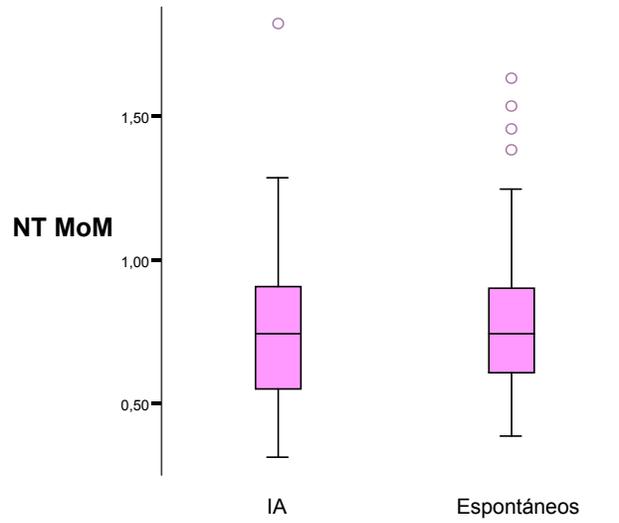


Figura 55. NT en los grupos caso y control ($p=0,40$)

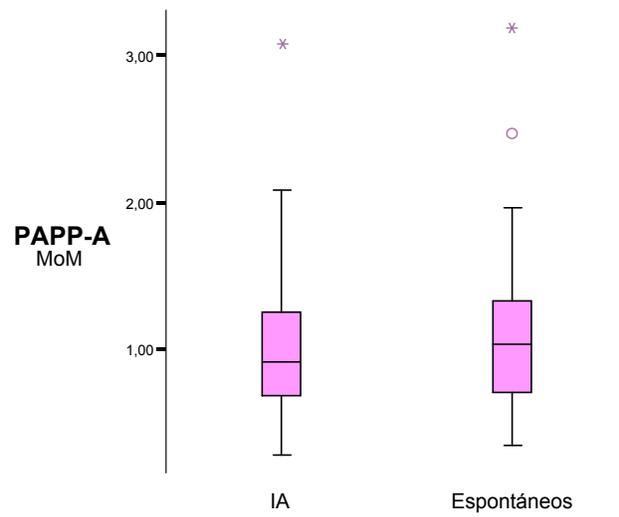


Figura 56. PAPP-A en los grupos caso y control ($p=0,40$)

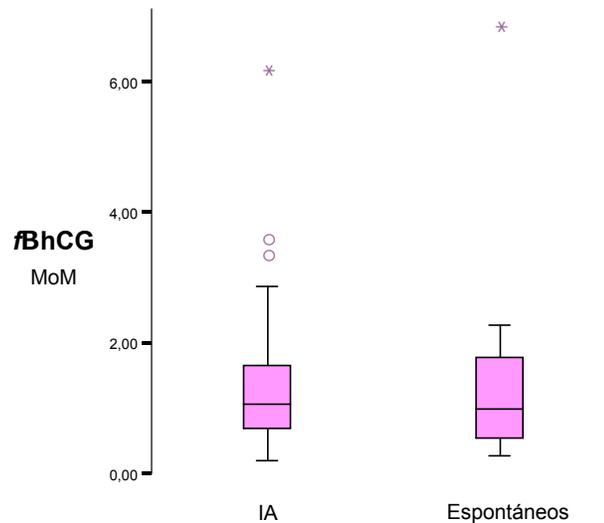


Figura 57. $f\beta$ -hCG en los grupos caso y control ($p=0,56$).

El análisis comparativo de ambos grupos (gestaciones tras IA vs gestaciones espontáneas) no muestra diferencias significativas en los valores de ninguna de estas variables.

	Grupo	N	Media	Desviación típica
CRL (mm)	caso IA	52	60,6731	6,82369
	control IA	52	59,9308	7,76537
NT (MoM)	caso IA	52	,7535	,27864
	control IA	52	,8000	,28869
fβHCG (MoM)	caso IA	52	1,3588	1,03825
	control IA	52	1,2433	1,01077
PAPP-A (MoM)	caso IA	52	1,0342	,50582
	control IA	52	1,1220	,55591

Tabla 32. Comparación de variables que intervienen en el cribado de primer trimestre.

Resultados

Riesgos para trisomía 21: Las tablas 33 y 34 muestran la comparación de resultados del cribado bioquímico y combinado para trisomía 21. Aunque ambos riesgos son superiores en el grupo “caso” (gestación tras IA), las diferencias con el grupo control (gestaciones espontáneas) no son significativas.

			Grupo		Total
			caso IA	control	
Riesgo bioquímico T.21	> 1/100	n	45	50	95
	bajo riesgo	%	86,5%	96,2%	91,3%
	< 1/100	n	7	2	9
	alto riesgo	%	13,5%	3,8%	8,7%
Total		n	52	52	104
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 33. Riesgo bioquímico en los grupos caso IA- control (p=0,16).

			Grupo		Total
			caso IA	control	
Riesgo combinado T.21	>1/270	n	49	50	99
	bajo riesgo	%	94,2%	96,2%	95,2%
	< 1/270	n	3	2	5
	alto riesgo	%	5,8%	3,8%	4,8%
Total		n	52	52	104
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 34. Riesgo combinado en los grupos caso IA- control (p=0,6).

En ambos grupos el número de procedimientos invasivos realizados (amniocentesis) fue el mismo (11,5%; n=6), y no se diagnosticó ninguna aneuploidía.

Riesgos para trisomía 18: no se ha registrado ningún resultado positivo, bioquímico ni combinado, para trisomía 18 en ninguno de los grupos.

2.2. VARIABLES RELACIONADAS CON EL CURSO DE LA GESTACIÓN

Metabolismo de los Hidratos de Carbono: No existen diferencias entre el porcentaje de pruebas de O'Sullivan positivas (>140mg/dL) entre las gestaciones conseguidas tras IA (34,6%) y el grupo control (46,2%). Sin embargo, sí las hay tras analizar los resultados de los TSOG en las pacientes con O'Sullivan positivo.

			caso		Total
			caso IA	control	
Metabolismo Hidratos de carbono	sin alteraciones	Recuento	42	49	91
		% de caso	80,8%	94,2%	87,5%
	intolerancia a hidratos de carbono	Recuento	4	0	4
		% de caso	7,7%	,0%	3,8%
	diabetes gestacional	Recuento	6	3	9
		% de caso	11,5%	5,8%	8,7%
Total		Recuento	52	52	104
		% de caso	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 35. Desglose de los resultados tras el TSOG (p= 0,029)

Alteraciones del crecimiento fetal: Se observa un mayor número de casos de alteraciones del crecimiento en el grupo control (9,6% vs 3,8%), pero sin diferencias significativas.

			Grupos		Total
			caso IA	control	
crecimiento	normal	Recuento	50	47	97
		% de caso	96,2%	90,4%	93,3%
	PEG/CIR	Recuento	2	5	7
		% de caso	3,8%	9,6%	6,7%
Total		Recuento	52	52	104
		% de caso	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 36. Crecimiento de los fetos en los grupos caso IA- control (p=0,43).

Estados hipertensivos del embarazo: No existen diferencias entre los casos de EHE entre ambos grupos.

			Grupo		Total
			caso IA	control	
EHE	no	n	50	49	99
		%	96,2%	94,2%	95,2%
	sí	n	2	3	5
		%	3,8%	5,8%	4,8%
Total		n	52	52	104
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 37. EHE en los grupos caso IA- control (p=0,64).

Amenaza de parto prematuro: El porcentaje de APP en el grupo de las IA fue superior al de las gestaciones espontáneas (11,5 vs 5,8%) aunque sin significación estadística.

			Grupo		Total
			caso IA	control	
app	no	n	46	49	95
		%	88,5%	94,2%	91,3%
	sí	n	6	3	9
		%	11,5%	5,8%	8,7%
Total		n	52	52	104
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 38. APP en los grupos caso IA- control (p=0,48)

2.3. VARIABLES RELACIONADAS CON EL PARTO

Semana de gestación en el momento del parto: la media en el grupo de gestaciones tras IA fue de $38 \pm 3,3$ semanas y en las gestaciones espontáneas de $38 \pm 2,5$ semanas. La diferencia no es significativa. El porcentaje de partos prematuros (antes de la semana 37) es del 11,5% en IA vs 9,6% en el grupo control (OR: 1,22; IC95%: 0,35-4,2).

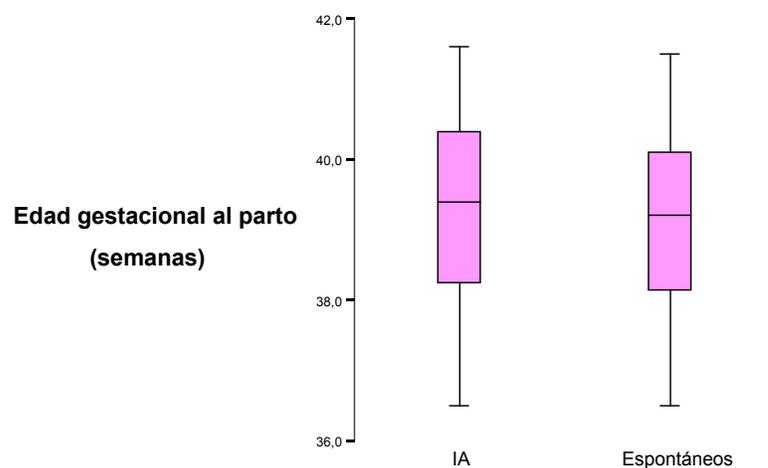


Figura 58. Edad gestacional al parto en los grupos IA (casos) - Espontáneos (controles) (p=0,45)

Inducción del parto: El porcentaje de gestaciones que se inducen en el grupo de IA es superior al del grupo control (32,7% vs 15,4%). La diferencia es estadísticamente significativa (p=0,003).

Al analizar las indicaciones de dichas inducciones en ambos grupos se obtienen los siguientes resultados:

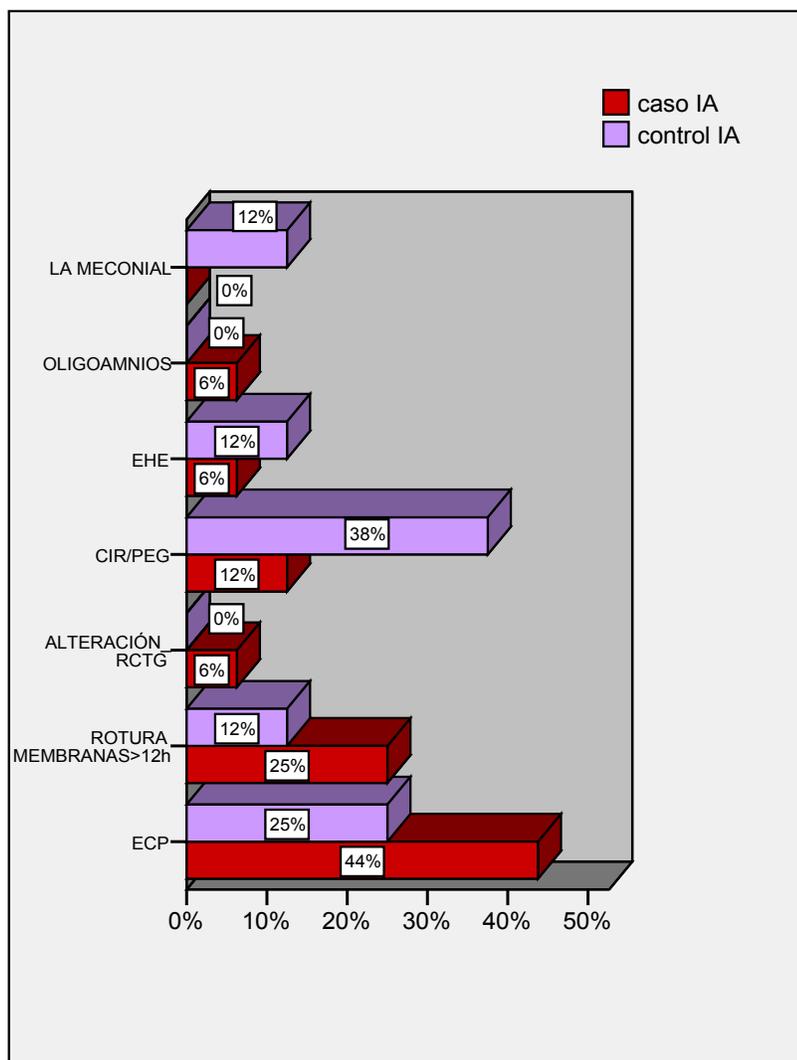


Figura 59. Causas de inducción del parto en los grupos caso y control.

Vía del parto: La figura 60 muestra la vía del parto en los dos grupos. En el grupo de las gestaciones tras IA, del número total de cesáreas fue 16 (31,37%). De ellas, 2 (3,8%) fueron programadas: una por presentación podálica y otra por cesárea anterior + exploración desfavorable. Las otras 14 (26,9%) fueron cesáreas urgentes y la causa más frecuente fue el riesgo de pérdida del bienestar fetal.

En el grupo control (gestaciones espontáneas) el número de cesáreas fue de 24 (46,15%), siendo 5 (9,6%) programadas: 3 por presentación podálica y 2 por cesárea anterior + exploración desfavorable. En las 19 cesáreas urgentes (36,5%) las causas más frecuentes fueron el riesgo de pérdida del bienestar fetal y la falta de progresión del parto.

El número de nacimientos mediante cesárea fue mayor en el grupo control (gestaciones espontáneas).

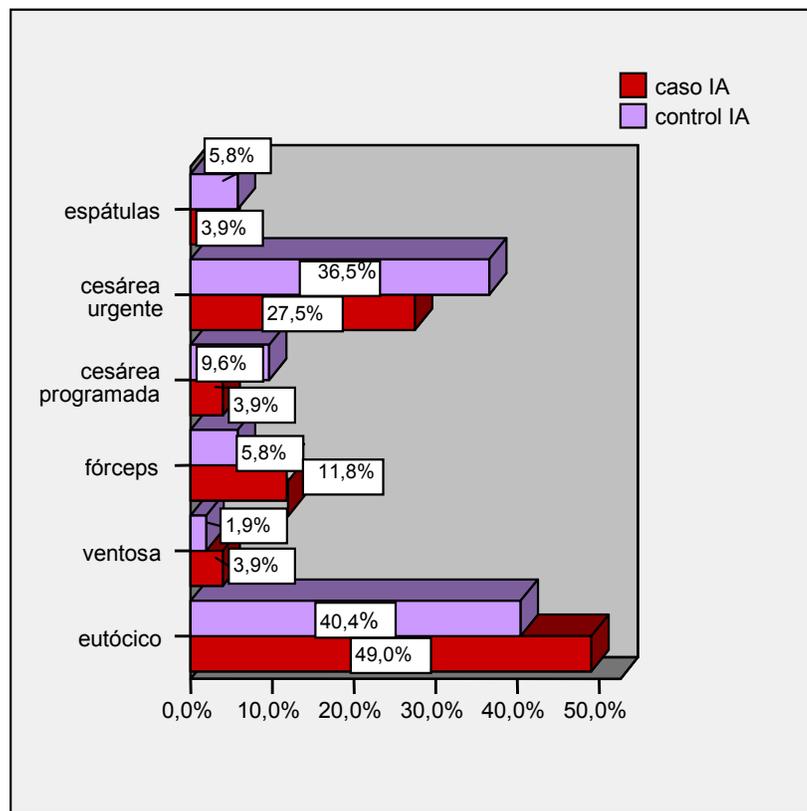


Figura 60. Vía del parto en ambos grupos

2.4. VARIABLES RELACIONADAS CON EL RECIÉN NACIDO

Peso del recién nacido: los resultados de los pesos en ambos grupos (expresados en percentiles para cada edad gestacional) se muestran en la figura 61. No existen diferencias al comparar las medias entre ambos grupos (percentil 41 en el grupo IA vs percentil 43 en el grupo de gestaciones espontáneas).

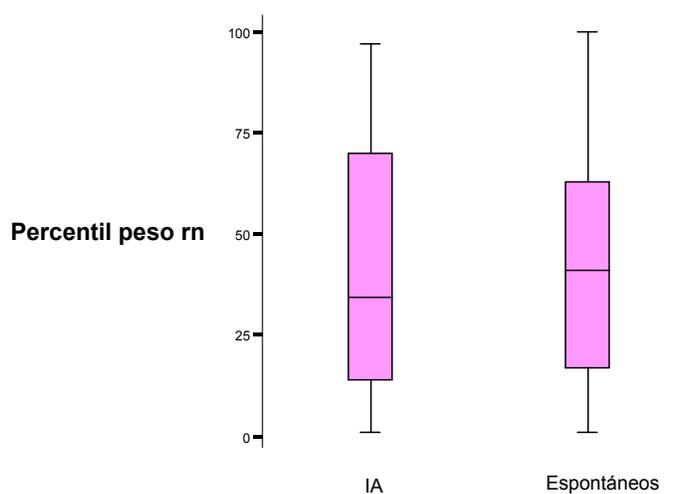


Figura 61. Peso (percentil) de los recién nacidos de ambos grupos ($p=0,70$).

		N	Media	Desviación típica
Peso del rn (gramos)	caso IA	50	3112,10	517,50
	control	52	3077,77	607,23
Percentil peso	caso IA	50	41,16	31,10
	control	52	43,46	30,19

Tabla 39. Peso y percentil de los recién nacidos de ambos grupos

Apgar al minuto y a los 5 minutos de vida: no se observan diferencias entre el porcentaje de recién nacidos con puntuación inferior o igual a 7 en el test de Apgar al minuto y a los 5 minutos de vida entre ambos grupos. Hubo un feto muerto anteparto en la semana 39 de gestación en el grupo de los casos. Concretamente correspondía a una IAD. Otro caso acabó en parto inmaduro en la semana 22 por incompetencia cervical (a pesar de que se había realizado un cerclaje en el primer trimestre de gestación). Estos dos casos se han excluido de esta parte del análisis estadístico.

	Grupos		Total		
	caso IA	control			
APGAR 1 minuto	<=7	n	3	2	5
		%	6,0%	3,8%	4,9%
	>7	n	47	50	97
		%	94,0%	96,2%	95,1%
Total	n	50	52	102	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabla 40. Test de Apgar al minuto en los recién nacidos de ambos grupos (p=0,67).

	Grupos		Total		
	caso IA	control			
APGAR 5 minutos	<=7	n	1	0	1
		%	2,0%	,0%	1,0%
	>7	n	49	52	101
		%	98,0%	100,0%	99,0%
Total	n	50	52	102	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabla 41. Test de Apgar a los 5 minutos de vida (p=0,49).

Resultados

pH de la arteria umbilical: La distribución de los valores del pH de la arteria umbilical en los recién nacidos de ambos grupos se muestra en la figura 62. Al comparar las medias de ambos grupos las diferencias no son significativas (7,27 en IA vs 7,28 en el grupo control).

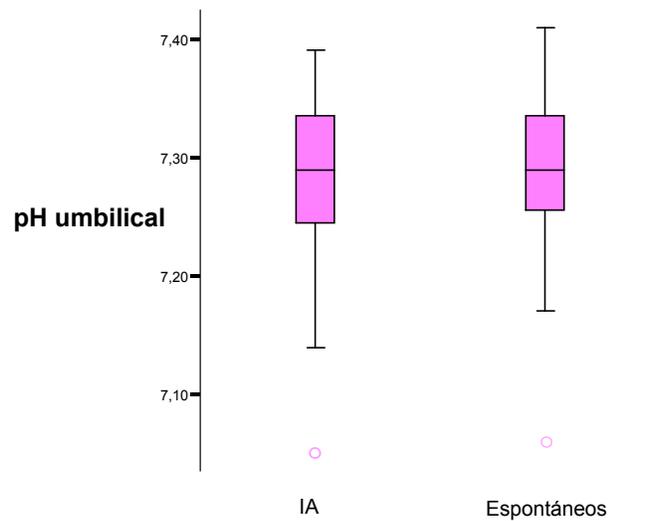


Figura 62. Valores del pH en arteria umbilical en los recién nacidos de ambos grupos (p=0,48).

2.5. GESTACIONES MÚLTIPLES

Se obtienen 14 gestaciones múltiples tras IAC (ninguna tras IAD). De ellas:

- Una fue de orden 5 y se realizó una reducción embrionaria en la semana 7 de embarazo a 2 embriones, de los cuales uno se pierde espontáneamente en la semana 10. Nace un varón vivo y sano en la semana 34. No existe control posible para este caso.
- Otra fue de orden 3 y carece también de control (no se registra ninguna gestación triple espontánea en el período de estudio). Sufre un parto inmaduro en la semana 21.
- De las 12 gestaciones gemelares, dos son monocoriales biamnióticas, con lo que no pueden ser estudiadas de manera conjunta con las bicoriales, ya que difieren en cuanto a la fisiopatología de las complicaciones y su seguimiento. Una de ellas desarrolla un síndrome de transfusión feto-fetal.
- Se detecta un caso de trisomía 21 en una gestación bicorial biamniótica al observar NT aumentada en uno de los gemelos (7 mm), así como un riesgo combinado de 1/10. Se realiza amniocentesis confirmándose la trisomía 21, y tras la reducción selectiva se pierden ambos fetos.
- La incidencia de diabetes gestacional fue del 10% y la de intolerancia a hidratos de carbono del 30%.
- Dos pacientes sufrieron preeclampsia y en 5 casos se diagnosticó CIR al menos a uno de los gemelos.
- El 20% sufrieron APP.
- La media de edad gestacional al parto fue de 32 semanas y el peso de los recién nacidos $2103 \pm 487,5$ g. El 70% nació antes de las 37 semanas.
- La vía del parto fue: cesárea programada en el 40%, cesárea urgente en el 40% y un 20% tuvo un parto vaginal.

DISCUSIÓN

1. ESTUDIO DESCRIPTIVO: INSEMINACIÓN ARTIFICIAL

La IA es uno de los procedimientos más utilizados en el tratamiento de la esterilidad. Sólo en España, en el Registro SEF del año 2010 hay recogidas 28.204 IA (22.087 IAC y 6.117 IAD), teniendo en cuenta además que esta cifra está infravalorada, dada la voluntariedad de participación en dicho registro (3), (164).

1.1. INSEMINACIÓN ARTIFICIAL CONYUGAL

A raíz de la publicación de varios estudios se ha cuestionado el empleo de la IAC como TRA desde algunos artículos de opinión (164-168): Goverde *et al.* publican en *Lancet* en el año 2000 que en parejas con EOD o factor masculino leve-moderado, no existen diferencias en la tasa de éxitos entre la FIV y la IAC, pero dados los menores riesgos para la salud de la mujer de esta última, la IAC debe ser la primera opción de tratamiento, siendo además la mejor en términos de coste y eficacia (71). Una década más tarde, en 2010, Chambers *et al.* alegan que la FIV es ya un procedimiento seguro y más eficaz en cuanto a consecución de embarazo (pero más caro) que dos ciclos de IAC, consiguiendo, además, una cifra menor de embarazos múltiples (166). Custers *et al.* en la misma línea publican que un ciclo de FIV es igual en términos de coste y eficacia a 3 ciclos de IAC (167), en parejas con EOD o factor masculino leve-moderado. Como consecuencia de todo esto, muchas parejas que inicialmente eran candidatas a IAC son directamente enviadas a FIV como primer tratamiento. Según la ESHRE esta opción de comenzar con FIV debería contemplarse sólo en función de los rendimientos de cada centro (si poseen una tasa de embarazo por ciclo superior al 40%), pero nunca en EOD en mujeres menores de 35 años y con menos de 3 años de esterilidad (169).

Discusión

En el ámbito de la Sanidad Pública, en el que el principal escollo a la hora de acceder a una FIV son las listas de espera, la IAC sigue manteniendo su protagonismo, con unas tasas de éxito nada despreciables si se seleccionan correctamente las parejas.

Otra cuestión es que cuando el pronóstico de la pareja es bueno: EOD, mujeres jóvenes y poco tiempo de esterilidad, una conducta expectante de 6 meses es igual de efectiva para conseguir la gestación a corto plazo que el comenzar inmediatamente con IAC y más barata (168). Hemos de ser conscientes de que a menudo sobretratamos a las pacientes.

Por tanto, podemos decir que la IAC es un tratamiento aún vigente, relativamente sencillo, en el que hay que respetar sus indicaciones y no menospreciar sus riesgos, siendo el principal la gestación múltiple.

Tras estas consideraciones previas comentamos las variables analizadas.

FACTORES PREVIOS AL TRATAMIENTO

EDAD

La importancia de la edad como factor pronóstico independiente en la fertilidad de cualquier comunidad ha sido ampliamente demostrada (1), (4), (6). Los resultados de cualquier TRA están claramente influenciados por esta variable. Goverde *et al.* (71) muestran que la edad es el factor más importante en la consecución de un embarazo, cualquiera que sea la técnica realizada (IA o FIV), y que las causas EOD y factor masculino carecen de influencia sobre ella. Sorprende que un estudio de Brzechffa *et al.* (170) concluya que si la edad de la mujer es menor de 40 años, no influye en las tasas de embarazo conseguidas en la IA. Pero posteriores estudios, con mayor número de ciclos analizados: Nuojua *et al.* 881 ciclos (171), Stone *et al.* 9963 ciclos (172) y Merviel *et al.* 1038 ciclos (173) establecen claramente la influencia de la edad.

En nuestro estudio (544 ciclos), dado que seguimos los “Criterios para la utilización de los recursos del Sistema Nacional de Salud Español en técnicas de reproducción humana asistida”, publicado por el Grupo de Interés de Centros Públicos de la SEF (97), todas las pacientes sometidas a cualquier procedimiento son menores de 40 años. Aun así, la media de edad del grupo de mujeres que consigue embarazo tras IAC es menor que la del grupo que no logra el embarazo ($33,58 \pm 3,03$ años vs $34,23 \pm 2,75$), aunque la diferencia carezca de relevancia clínica. Sin embargo, al dividir a las pacientes en 2 grupos de edad (\leq de 31 años y \geq de 32), las diferencias en los porcentajes de embarazo por ciclo son relevantes y estadísticamente significativas: 23,9% vs 12,4% ($p < 0,004$). Al calcular los porcentajes de embarazo acumulados por pareja ($n=203$), las diferencias aumentan: 57,5% vs 30,7% ($p=0,002$). En la regresión logística la edad inferior a 31 años es la única variable que se asocia claramente con la consecución de embarazo (OR 2,31; IC95%: 1,3 – 4,0).

IMC

Aunque este ítem se recoge en nuestra historia clínica en la primera visita, no se ha analizado. El motivo es que todas las mujeres con $IMC \geq 30$ son excluidas de nuestras listas de espera tanto de IA como de FIV. La obesidad es un factor de riesgo para la salud y se ha comprobado que su presencia aumenta de forma notable la morbimortalidad materna (diabetes gestacional, estados hipertensivos, insuficiencia venosa y riesgo de trombosis...) y fetal en el embarazo. Ante todo, como médicos, hemos de velar por la salud de la mujer, y no añadir de forma intencionada un factor más, el embarazo, que menoscabe aún más el estado de salud. Como estímulo, a estas mujeres se les marca una meta de peso a conseguir y se las incluye en las listas de espera si consiguen mantenerse en el peso adecuado. En nuestra población de estudio no hay, por tanto, ninguna mujer con $IMC > 30$.

Discusión

Revisando la literatura, no se ha evidenciado que la obesidad (IMC>30) influya sobre el resultado de la IA (173), (174), aunque son necesarias mayores dosis de gonadotropinas para la estimulación ovárica.

TABACO, ALCOHOL Y OTRAS SUSTANCIAS

Todos estos datos son recogidos en la anamnesis a ambos miembros de la pareja, aunque no han sido valorados en este estudio por el escaso número de cada uno de ellos. Según Hassan *et al.* la tasa de embarazo por pareja al año sin ninguno de estos factores nocivos (incluye IMC, tabaco, alcohol y cafeína) es del 83%, y baja al 61% con dos de estos factores presentes, y con los cuatro, hasta un 38% (175). Aunque parece evidente que el estilo de vida influye negativamente sobre la fertilidad, el impacto particular de cada uno de estos factores (tabaco, alcohol, drogas...) sobre la eficacia terapéutica de las TRA no se ha analizado en profundidad en revisiones previas. De hecho, en 2012, un curioso estudio muestra que las parejas que en el pasado tuvieron presente alguno de estos factores (tabaco, alcohol y cafeína) presentan una probabilidad mayor de conseguir un embarazo en el presente que las que no lo habían hecho (176).

TIEMPO (DURACIÓN) DE ESTERILIDAD

La duración de la esterilidad se ha definido como otro factor pronóstico en las tasas de éxito de la IAC. Nuojoa-Huttunen *et al.* (171) obtienen diferencias significativas en las tasas de embarazo tras IAC cuando la duración de la esterilidad es superior a 6 años. Nuestro estudio muestra diferencias significativas en las tasas de gestación acumuladas por pareja cuando la duración es menor o igual de dos años y medio o superior : 40,3% vs 25,4% (p= 0,04). Cuando la variable tiempo se analiza por ciclo, y no por pareja, seguimos observando

diferencias en las tasas de gestación: 15,7% vs 11,2% pero no son significativas. Estudios recientes como el de Merviel *at al.* no encuentran diferencias en cuanto al tiempo, pero es cierto que la mayoría de protocolos asistenciales indican realizar FIV cuando la duración de la esterilidad es superior a 4 años (173).

CAUSA DE ESTERILIDAD

Las principales indicaciones de la IAC han sido hasta ahora las mujeres anovuladoras, la EOD y los factores masculinos leves. La revisión de la Biblioteca Cochrane de 2006 (165) realiza un metaanálisis de 17 estudios que incluyen 632 parejas en las que la causa de la esterilidad era exclusivamente el factor masculino leve-moderado y concluye que no existen evidencias sólidas para recomendar la IAC, con o sin estimulación ovárica controlada en estos casos, pues faltan ensayos que comparen midiendo como resultado principal la tasa de embarazo por pareja.

Recientemente, en septiembre de 2012, una nueva revisión de la Biblioteca Cochrane (177) analiza la IAC en los casos de EOD, incluyendo en el metaanálisis 14 estudios con 1866 parejas, y concluyen lo siguiente:

- ✓ La IAC con estimulación ovárica aumenta la tasa de nacimientos en parejas con EOD frente a la IAC en ciclo espontáneo (sin estimulación).
- ✓ La IAC aumenta la tasa de embarazo frente a la estimulación ovárica sin IA.
- ✓ No existen diferencias entre la IAC en ciclo espontáneo y el manejo expectante.
- ✓ No existen suficientes datos para extraer conclusiones sobre embarazos múltiples ni otros efectos adversos tras la estimulación ovárica. Sin embargo, las pacientes debieran ser informadas de estos riesgos y de otras opciones de tratamiento.

Discusión

Luego podemos concluir que la IAC es una técnica adecuada para el tratamiento de la EOD, que es la causa que presentan la mayoría de las parejas de nuestro estudio (44,6%).

Llama la atención que al revisar la literatura existente, el porcentaje de EOD tras un correcto protocolo diagnóstico oscile entre un 15-20% de las parejas (con grandes variabilidades entre menos del 10 y más del 30%) y que en nuestra población resulte de más del 40%. Se revisaron la historias clínicas de las parejas diagnosticadas de EOD y se encontró la causa: en nuestra bases de datos se introduce directamente la cifra de REM del varón, y esta cifra es considerada como “apta” para IAC si supera el valor de 5 millones o “no apta” si es inferior. Y es esta cifra es la que se ha tenido en cuenta a la hora de catalogar la causa como “factor masculino”. Evidentemente lo que hubiera debido considerarse son los parámetros del seminograma basal (características, concentración, movilidad y morfología), ya que algunos de estos parámetros mejoran significativamente tras las técnicas de capacitación. Es comprensible aunque no justificable que el clínico que rellena la base de datos el día de realización de la IAC, con la carga asistencial que soporta, ante un REM de, por ejemplo, más de 20 millones, no se le ocurra marcar la casilla de “factor masculino” y marca directamente la de EOD, cuando si relejera detenidamente la historia podría apreciar que en el seminograma basal tenía un defecto en la licuefacción, astenospermia leve, etc. Por tanto, nuestra cifra de EOD está claramente supervalorada, a expensas de los factores masculinos leves. Es obvio que si la incidencia del factor masculino en esterilidad ronda el 30%, en el área de población “Valladolid Oeste” no es posible que no alcance ni el 15%.

Al analizar la cifra de REM en cada ciclo, no hallamos correlación en entre ésta y la consecución de embarazo, aunque hay estudios que la demuestran (172), (173) pero con variaciones en el nivel de corte (desde 3 hasta 20 millones). En cuanto a la morfología existe más controversia, ya que si algunos autores le dan importancia a teratozoospermias superiores al 80% (178) otros no encuentran ninguna (179). Wainer *et al.* analizan 2564 IAC y

concluyen que la morfología no influye en el resultado siempre que haya más de 5 millones de espermatozoides móviles (180).

En lo que sí coincidimos con las revisiones existentes es que también en nuestra población, las causas que más se benefician de la IAC, por tener unas tasas de gestación mayores, son las parejas con EOD, a pesar de las consideraciones previas, las mujeres anovuladoras (en nuestro centro las IA van precedidas de estimulación ovárica controlada) y los factores masculinos no severos. Las pacientes mayores de 38 años, endometriosis en estadios no iniciales y factores mixtos son orientadas inicialmente hacia FIV.

FACTORES DEL PROPIO TRATAMIENTO

FÁRMACO PARA LA ESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA

Varios investigadores han demostrado la superioridad de la FSH o hMG frente al citrato de clomifeno sólo (64), (181). La combinación del citrato de clomifeno con cualquiera de ellos permite reducir la dosis total de gonadotropinas administradas (182).

En el año 2000, la Biblioteca Cochrane publica una revisión sobre las medicaciones empleadas en la inducción de la ovulación en pacientes con SOP, concluyendo que no existen datos para determinar si son preferibles los productos recombinantes o los urinarios (183). No se han podido sacar conclusiones claras en los años posteriores respecto a cuál es la medicación ideal en la estimulación ovárica para IA. En 2008, otra revisión con más de 3000 pacientes tampoco concluye qué medicación es la que habría que utilizar, así como tampoco responde a la pregunta sobre la conveniencia o no de asociar antagonistas en los ciclos de IA. Sí confirma que las estimulaciones a dosis altas no producen mayores tasas de embarazo y sí mayor número de gestaciones múltiples, por lo que deben evitarse (184). La mayoría de las investigaciones en este sentido tienen como objetivo la estimulación ovárica multifolicular para un ciclo de FIV, y no de inseminación. A este respecto, de nuevo la Biblioteca Cochrane

Discusión

publica en 2011 un metaanálisis de 42 ensayos con un total de 9606 parejas, y compara el uso de FSH recombinante con FSH urinaria purificada, FSH urinaria altamente purificada y hMG, no existiendo ninguna diferencia en la tasa de nacidos vivos. De este modo, concluyen que la elección clínica de la gonadotropina debe depender de la disponibilidad, la conveniencia y los costos. Es poco probable que las investigaciones adicionales sobre estas comparaciones identifiquen diferencias significativas en cuanto a la eficacia o la seguridad (185).

En nuestra Unidad se emplea FSH recombinante (folitropinas α y β indistintamente) y hMG altamente purificada. El análisis estadístico no muestra ninguna diferencia significativa en cuanto a obtención de embarazo entre los productos recombinantes y la hMG (14,6% vs 14%). El empleo de antagonistas de la GnRH tiene lugar únicamente para evitar IA los fines de semana, durante los cuales no hay actividad asistencial y no se ha contemplado en el estudio.

CATÉTER

El tipo de catéter empleado (blando o flexible vs rígido o con memoria) ha sido también objeto de debate. Smith *et al.* (186) no encuentran diferencias. Lavie *et al.* (187) encuentran que un catéter blando es menos lesivo para el endometrio que uno rígido. Miller *et al.* (188) realizaron un estudio prospectivo donde encuentran diferencias en las tasa de embarazo (22% vs 16%) pero no son estadísticamente significativas. Merviel *at al.* publican diferencias significativas (15,3% vs 7%; $p < 0,02$) a favor siempre del catéter flexible. Hay, por tanto, evidencias en contra y a favor sobre la influencia o no del tipo de catéter. La Biblioteca Cochrane publica en 2010 un metanálisis incluyendo sólo estudios bien controlados con asignación aleatoria de pacientes sometidas a IA con catéter blando o rígido, midiendo tasas de nacidos vivos, los embarazos clínicos, los embarazos múltiples, los abortos espontáneos, la

facilidad de colocación del catéter, la incidencia de traumatismos y el malestar de la paciente. La conclusión de los autores es que no se pueden establecer diferencias con respecto a la superioridad de un tipo de catéter sobre el otro (189). Coincidiendo con todo lo anterior, nuestro estudio muestra diferencias en cuanto al porcentaje de embarazos logrados en función del tipo de catéter (14,7% con catéter flexible vs 11,9% con catéter rígido) aunque sin significación estadística. Nuestra primera opción es usar siempre el catéter flexible, para minimizar el daño endometrial, y en casos en los que no es posible atravesar el cérvix uterino, empleamos como segunda opción el catéter rígido.

NÚMERO DE CICLOS

La mayoría de los autores concluyen que el 80% de los éxitos en IA se obtiene en los 3 primeros ciclos (173) y aconsejan cambiar de TRA tras 3 ciclos de IA sin éxito (190). Nuojahuttunen *et al.* (171) concreta más y afirma que el 97% de las gestaciones se consiguen en los 4 primeros ciclos. El mejor balance coste-eficacia en la IA se da en los tres primeros ciclos (191), por lo que si no se consigue la gestación debería cambiarse de técnica, pues en estos casos en los que se sobrepasan los 3 ciclos, hubiera sido más rentable realizar de entrada una ICSI.

En el momento actual, se admite de manera generalizada realizar un máximo de 4-6 ciclos de IA. Nuestra Unidad ofrece 4 ciclos en IAC, con la posibilidad de realizar 2 más en aquellas parejas que tienen antecedentes de haber conseguido una gestación en un ciclo previo, aunque ésta haya acabado en aborto. Para las IAD, se ofrecen 6 ciclos de entrada, ya que las circunstancias de la indicación son diferentes. En este estudio se pone de manifiesto lo que señala la literatura: el 76,9% de las gestaciones tras IA se produce en los dos primeros ciclos, y el 23,1% del tercero en adelante ($p= 0,04$). El 100% de las gestaciones se dan en los 4

Discusión

primeros ciclos y no se observó ningún embarazo en los ciclos 5° y 6°. La tasa de embarazo por ciclo conseguida en los dos primeros ciclos es del 16,4% frente al 10,1% en los ciclos posteriores ($p=0,04$).

OTROS FACTORES

Nuestro estudio no ha tenido en cuenta la cifra de estradiol en sangre materna previo a la IA, por ser una determinación que no realizamos de forma rutinaria en IA aunque sí en estimulaciones ováricas para ciclos de FIV. La razón es que nuestra decisión para inseminar o no se basa en los hallazgos ecográficos y no en los analíticos. Ahorramos así una molestia a la paciente y un coste al laboratorio, ya que consideramos que es mejor dedicar los recursos a aquellas pruebas que pueden hacernos tomar una decisión diferente. No obstante, está claramente demostrado que tanto la cifra de estradiol como el número de folículos mayores de 16 mm el día de la inducción de la ovulación son factores predictivos muy útiles en la prevención de la gestación múltiple.

En cuanto al número de folículos mayores de 16 mm observados, sí es registrado en la historia de la paciente, además de advertir a la pareja y en ocasiones solicitar de nuevo su consentimiento por escrito antes de proceder a la IA. No se ha tenido en cuenta en el análisis estadístico de este estudio. Esto es porque cuando el número de folículos es de tres o más, el ciclo es cancelado, en aras de evitar gestaciones múltiples, por el gasto y morbimortalidad que éstas conllevan. A pesar de estos esfuerzos, registramos en los 78 embarazos una gestación de orden 3 y otra de orden 5, lo que indica que debemos ser más estrictos en la vigilancia del número de folículos.

No ha sido el objetivo de este estudio el evaluar los posibles factores pronósticos para una gestación múltiple, pero no hay que olvidar que es la complicación más frecuente en IA y siempre debe ser tenida en cuenta.

El *ESHRE Capri Workshop Group* publica en 2009 una revisión sobre IA, concluyendo su escasa eficacia en las infertilidades de causa masculina e insistiendo en la necesidad de protocolos de estimulación a dosis bajas para la prevención de gestaciones múltiples (169).

Otro aspecto también debatido es realizar la inseminación bajo control ecográfico o no. No existen publicados estudios con número de pacientes suficientes para concluir una clara evidencia a favor o en contra de la inseminación ecoguiada, ni metanálisis, aunque como reflexiona Antonio Gosálvez *“la cuestión no es por qué hacer las inseminaciones ecoguiadas: mas bien la pregunta correcta hoy es por qué no hacerlas”*. Nuestra Unidad no realiza las inseminaciones ecoguiadas por carecer hasta hace pocos meses de un ecógrafo en la consulta donde se realizan y pensar que la ecografía complica más el proceso al precisar personal entrenado y de apoyo al facultativo que realiza la inseminación.

Finalmente, es conveniente remarcar la importancia del desarrollo y aplicación de unos correctos protocolos de actuación en las Unidades de Reproducción, con un seguimiento estricto de las indicaciones de la IA (calidad del semen, número de ciclos, edad de la mujer, número de folículos, etc). Muy recientemente (febrero de 2013) un grupo holandés ha publicado un análisis de coste – efectividad sobre la IAC y ha demostrado que el seguir estrictamente los protocolos establecidos para realizar esta técnica, podría ahorrar 20 millones de euros al año en toda Europa (se realizan 144.000 ciclos al año a 32.000 parejas) (192) . Es obvio que merece la pena hacer el esfuerzo.

1.2. INSEMINACIÓN ARTIFICIAL DE DONANTE

Todo lo anteriormente expuesto para la IAC es válido para la IAD. Carece de sentido analizar diferencias en función de las causas, pues todas son el factor masculino, y en parejas homosexuales o serodiscordantes no existe tampoco la variable “duración o tiempo” de esterilidad. La influencia de la edad, fármaco empleado y número de ciclos a realizar han sido ya comentadas y en nuestro estudio no encontramos diferencias significativas para ninguna de ellas en IAD, posiblemente por el bajísimo número de casos. No obstante hemos querido separar su análisis estadístico de las IAC para no falsear los datos de éstas.

1.3. RESULTADOS: COMPARATIVA CON EL REGISTRO SEF.

Se ha visto en los resultados que no hay diferencias entre los porcentajes publicados por el Registro SEF 2010 y los nuestros. Aunque pudiera darse por hecho y evitar esta comparación, hemos creído que era una forma de evaluar la puesta en marcha y funcionamiento de la técnica de IA en nuestro centro, que se inició a mediados de 2009. Ya hemos comentado las limitaciones de este Registro al ser de participación voluntaria, pero creemos sinceramente que este hecho de voluntariedad o no, no influye en las tasas de gestación por ciclo publicadas en IA, pues participan numerosos centros tanto públicos como privados para que los porcentajes publicados sean relevantes en términos de práctica clínica y eficacia. Si bien nuestras tasas de gestación por ciclo en IAC son ligeramente superiores a las del Registro SEF, las diferencias carecen de significación estadística.

Los mayores conflictos respecto al Registro SEF se refieren sobre todo a los ciclos de FIV, en especial a sus tasas de gestación múltiple y a los resultados con donación de ovocitos. La publicación de estos datos podría servir para planificar estrategias de prevención correctas frente a los embarazos múltiples y aumentar la participación en el Registro. La decisión de la SEF de hacer públicos los datos por centros desde 2008 tuvo, sin embargo, el efecto contrario, con un descenso de la participación en los siguientes años y fue ampliamente criticada.

Los resultados recogidos por la SEF para la FIV están unos 6 puntos porcentuales por encima de las cifras europeas (34,6% vs 29,0%) (193). Esto puede deberse a dos hechos: una característica que diferencia a España del resto de países europeos es el elevado número de centros de TRA por habitante, ya que en España existe un centro por cada 250.000 habitantes y la media europea es de 1 por 600.000 (193). Esto puede influir en un menor estrés de las pacientes que mejore las tasas de éxito, pues la mayoría de los centros son privados, sin listas

Discusión

de espera, pero los centros públicos también tienen unos éxitos superiores a la media europea. En segundo lugar, las leyes españolas sobre TRA son las más avanzadas de nuestro entorno, lo que permite a los profesionales poder indicar la TRA más adecuada en cada momento. Así, por ejemplo, en Francia, el acceso a las TRA a las mujeres solas está prohibido, en Alemania no se permite la congelación de embriones, y en el Reino Unido la cifra de ciclos con donación de ovocitos es bajísima dado que no hay anonimato de la donante (194).

A pesar de todo esto, la SEF piensa que este cambio es positivo para el Registro y permitirá a los pacientes una toma de decisiones más informada a la hora de elegir centro de tratamiento, recalcando e informando siempre que el mejor resultado de cualquier TRA es un embarazo único, pues es el que ofrece las mejores garantías de conseguir el principal objetivo: un recién nacido sano en casa.

2. EVOLUCIÓN Y RESULTADOS DE LAS GESTACIONES ÚNICAS CONSEGUIDAS TRAS IA (ESTUDIO CASOS – CONTROLES)

Desde el auge experimentado por las TRA han aparecido numerosas publicaciones que tratan de establecer diferencias entre las gestaciones espontáneas y las conseguidas por TRA. Si bien casi todos los estudios tienen como objetivo la FIV/ICSI, y también los embarazos conseguidos tras transferencia de embriones criopreservados, en ciclo espontáneo o en ciclos con preparación endometrial. Son muy escasos los estudios que analizan las diferencias entre gestaciones espontáneas y las conseguidas tras IA, quizá por la creencia de que al no haber manipulación sobre el gameto femenino, la incidencia de patologías no debería verse afectada. No obstante, estas mujeres poseen una historia más o menos larga de esterilidad, con el estrés que esto conlleva, se someten a tratamientos con gonadotropinas (aunque sea a menores dosis que en FIV), el semen es capacitado en el laboratorio y se les administra progesterona como soporte de la fase lútea. Todas estas circunstancias podrían alterar el curso de la gestación, y comprobarlo es el objetivo principal de este estudio. La creencia de que el pronóstico obstétrico es sustancialmente peor en las gestaciones conseguidas tras TRA está muy extendida. Aunque la IA y la estimulación ovárica se han considerado tratamientos más seguros que la FIV/ICSI, ha existido una gran preocupación sobre la posibilidad de que pudieran tener efectos adversos tanto sobre el desarrollo embriofetal, como a largo plazo.

Los estudios que se han realizado hasta ahora sobre resultados perinatales tras TRA suelen ser cortos, mal controlados y con tasas de seguimiento pobres. Así, faltan estudios prospectivos con casos-contrroles adecuados. Existe también una gran inquietud sobre si los resultados perinatales adversos observados son inherentes a la técnica utilizada o, si por el contrario,

Discusión

serían consecuencia de las causas subyacentes a la esterilidad. Dicho esto, comentamos los siguientes aspectos:

- ✓ Cribado de anomalías cromosómicas
- ✓ Curso de la gestación (incluye diabetes gestacional, EHE y APP)
- ✓ Parto
- ✓ Resultados perinatales

2.1. CRIBADO DE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

Desde el año 2006 el cribado de aneuploidías del primer trimestre forma parte del control normal de la gestación en el Hospital Universitario “Río Hortega”, y se ofrece de forma rutinaria a toda nuestra población. El cribado se realiza en un solo paso, por las razones ya expuestas, y tiene en cuenta el grosor del pliegue nucal (NT en MoM) para la edad gestacional (calculada a partir del CRL), PAPP-A y $f\beta$ -hCG en sangre materna y la edad de la mujer. Se aplican factores de corrección en función de los antecedentes personales de diabetes mellitus, hábito tabáquico y FIV. Por tanto, las gestaciones logradas tras IA son consideradas en todo iguales a las espontáneas a la hora de hacer el cribado.

La revisión de la literatura nos deja 14 estudios sobre el efecto de las TRA sobre el cribado del primer trimestre en las gestaciones tras FIV, llenos de contradicciones en sus resultados unos con otros, posiblemente debido a los pequeños tamaños muestrales. Unos encuentran que la $f\beta$ -hCG y el NT están aumentados tras TRA (195), otros que no existen diferencias (196). Sobre la PAPP-A, hay autores que muestran que está disminuída tras TRA (197), (198) y otros que no lo está (199). El mayor estudio, publicado por Amor *et al.* en 2009, con 1739 pacientes que gestan tras FIV frente a más de 50.000 gestaciones espontáneas analiza cada marcador por separado, además de tener en cuenta la causa de esterilidad, el peso materno y si las gestaciones son únicas o múltiples (198). Concluye lo siguiente:

- ✓ Los valores de PAPP-A son inferiores en gestaciones con TRA. En ciclos de criotransferencia embrionaria diferencia los ciclos espontáneos de aquellos con preparación endometrial, y los niveles de PAPP-A son inferiores en aquellos en los que se ha empleado alguna medicación.

 - ✓ Los valores de NT son mayores en el grupo de TRA.
-

Discusión

- ✓ La $f\beta$ -hCG no presenta diferencias entre ambos grupos.
- ✓ El número de falsos positivos es significativamente mayor en el grupo de TRA (OR 2,71; IC95% 2,19-3,35; $p < 0,001$)
- ✓ El número de procedimientos diagnósticos invasivos para diagnóstico prenatal (biopsia corial o amniocentesis) es mayor en el grupo de TRA, posiblemente como consecuencia de ese mayor número de resultados positivos.

¿Es todo esto extensible a la IA? La primera referencia en este sentido está publicada en 1999, por Hsu *et al.* (200) seleccionando exclusivamente pacientes con IA tras estimulación ovárica (43 IA frente a 4500 controles) y encuentra cifras de alfa-fetoproteína menores en IA y no hay diferencias para $f\beta$ -hCG ni para la cifra de síndromes de Down encontrados. Las limitaciones de este estudio a la hora de analizar nuestros resultados es que realizan el cribado en segundo trimestre (y no en el primero) y que las medicaciones empleadas difieren de las nuestras: realizan la estimulación ovárica exclusivamente con citrato de clomifeno o hMG, mientras que en nuestra población la medicación más utilizada fue la FSH recombinante..

En 2003, también en Taiwan, Lai *et al.* (201) publican un estudio similar (49 IA vs 3059 gestaciones espontáneas) realizando ya el cribado en primer trimestre, aunque las medicaciones empleadas siguen siendo citrato de clomifeno y hMG. La cifra de cribados de alto riesgo es significativamente mayor en el grupo de IA (14,3% vs 7%), siendo superiores los valores de NT y PAPP-A, y no encontrando de nuevo diferencias con los de $f\beta$ -hCG. La cifra de falsos positivos también es mayor en IA (14,1% vs 9%).

En 2006, Lambert-Messerlian *et al.* (202) analizan los resultados del cribado en cinco grupos: IA sin estimulación ovárica, IA con estimulación, FIV con estimulación, FIV con inducción de la ovulación + donación de ovocitos y finalmente FIV con donación de ovocitos (sin inducción de la ovulación). La cifra de casos de IA con estimulación ovárica fue de 323 casos

de IA (el mayor estudio realizado) y han sido obtenidos del estudio multicéntrico “*FASTER*” (datos recogidos antes de 2003 con una estrategia secuencial). Sus resultados concluyen que la TRA empleada no influye en el cribado del primer trimestre, aunque sí en el del segundo. Como objeción señalaremos que son casos procedentes de distintos centros hospitalarios en los que desconocemos sus protocolos de estimulación ovárica y de cribado prenatal, medicación empleada, indicación para la IA, etc.

Nuestro estudio, casi una década después, compara de nuevo estas variables, con un número de casos similar al de las primeras publicaciones, con un número de controles igual al de casos pero sin diferencias en cuanto a la edad, la paridad y edad gestacional en el momento de realizar el cribado. Todas las pacientes han sido diagnosticadas y tratadas en nuestro centro, siguiendo las mismas indicaciones y las medidas ecográficas y analíticas han sido tomadas por el mismo equipo de profesionales para todas las pacientes. Además comparamos por separado los riesgos bioquímicos y los riesgos combinados tanto para trisomía 21 como 18, encontrando:

- ✓ Que no existen diferencias significativas entre las cifras de CRL, NT, PAPP-A y $f\beta$ -hCG entre los casos y los controles.
- ✓ Que el número de cribados bioquímicos de alto riesgo es superior en el grupo de IA frente a los controles (13,5% vs 3,8%), aunque sin significación estadística. Esta diferencia disminuye cuando se considera el cribado combinado (5,8% vs 3,8%).
- ✓ Que el número de procedimientos invasivos fue del 11,5% (seis) en ambos grupos y no se diagnosticaron aneuploidías en ninguno de ellos.
- ✓ Que ninguna paciente (caso ni control) ha tenido un cribado de riesgo, bioquímico ni combinado para trisomía 18.

Discusión

Por todos estos hallazgos y basándonos también en la literatura revisada podemos concluir que una gestación obtenida tras IA con estimulación ovárica debe ser considerada igual que una gestación espontánea a la hora de aplicar el cribado, y que nuestro protocolo de actuación actual es válido para este tipo de gestaciones.

2.2. CURSO DE LA GESTACIÓN

El embarazo y el parto son los últimos pasos del tratamiento de esterilidad. Son muchos los estudios que concluyen que estas gestaciones poseen un mayor riesgo que las espontáneas (203), (204), y este riesgo incluye un aumento de la incidencia de CIR, preeclampsia y parto prematuro. Además, los niños procedentes de FIV e ICSI tienen aumentado el riesgo de malformaciones mayores respecto a las concepciones espontáneas (205), (206). La cuestión es qué produce este aumento de los riesgos. ¿Son los tratamientos de estimulación ovárica e inducción de la ovulación? ¿Es la manipulación de los gametos en la ICSI? ¿O son las propias causas subyacentes de esterilidad las que aumentan los riesgos y no las TRA en sí mismas?

En el momento actual no disponemos de datos suficientes procedentes de embarazos conseguidos tras IA para poder afirmar que tengan más complicaciones obstétricas o peores resultados perinatales. Como en los apartados precedentes, la mayoría de los estudios publicados tienen como objetivo los resultados de la FIV y sus modalidades (ICSI, transferencia de embriones criopreservados...) y no tanto la IA (con o sin estimulación ovárica), ni mucho menos metaanálisis en este sentido, por lo que no podemos sacar conclusiones válidas. Los resultados de los estudios publicados hasta la fecha son contradictorios, como se resume a continuación.

METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

No existen estudios publicados sobre el metabolismo de los hidratos de carbono en gestantes tras IA. En un metaanálisis reciente publicado en 2012 (207), el riesgo de padecer diabetes gestacional en una gestación tras FIV está aumentado respecto a las gestaciones espontáneas

Discusión

(OR: 1.48; IC95% 1.33-1.66). Otro estudio muestra que aunque estas pacientes poseen una glucemia basal mayor durante el primer trimestre, el TSOG y sus resultados en 2° y 3° trimestre y el peso al nacer de los recién nacidos no muestran diferencias entre ambos grupos (208). Es cierto que una de las indicaciones de IA son las pacientes anovuladoras, muchas de las cuales son mujeres con SOP. Este síndrome se asocia con frecuencia a cierto grado de resistencia a la insulina en su fisiopatogenia, por lo que se podría esperar que estas mujeres, sí tuvieran mayor riesgo de alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono, pero independientemente de la técnica empleada para conseguir la gestación. En 2011, Bals-Pratsch *et al.* analizan la prevalencia de diabetes y resistencia a la insulina en pacientes con SOP antes y después de las TRA (208): estas pacientes, a pesar del tratamiento con metformina presentan un mayor riesgo de intolerancia a hidratos de carbono y diabetes gestacional, y el cribado debería realizarse en primer trimestre, para evitar pérdidas gestacionales debidas a niveles de glucosa mal controlados.

Nuestra población a estudio no muestra diferencias en cuanto a la cifra de casos seleccionados por el cribado (prueba de O'Sullivan) para someterse al TSOG, pero sí en el porcentaje de diagnóstico de alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono (19,2% vs 5,8%, $p=0,038$). No se puede concluir que estos resultados sean causados por la IA y las medicaciones empleadas, ya que el grupo de pacientes anovuladoras /SOP de nuestra población es el más numeroso, por detrás de las EOD. Además desconocemos otros datos como los antecedentes familiares de diabetes e IMC de cada paciente, que son claros factores de riesgo para el desarrollo de una diabetes gestacional.

ESTADOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO

No se han observado diferencias en la incidencia de EHE en gestaciones procedentes de IAC vs gestaciones espontáneas (209). Las investigaciones se han centrado sobre todo en tratar de

ver si existe un aumento de la incidencia en IAD, apoyando así el origen inmunológico de esta patología. De hecho, en 2010, Kyrou *et al.* (210) publican un estudio en el que comparan 438 IAD con 275 IAC, y la incidencia de EHE es superior en el grupo de IAD. Además, al analizar el número de ciclos realizados a cada mujer, se comprobó que cuantos menos ciclos se realizaban a la misma mujer, mayor era la incidencia de preeclampsia.

Calhoun *et al.* en 2011 realizan otro estudio en el que comparan la incidencia de preeclampsia en TRA (engloba juntas a IA y FIV) frente a gestaciones espontáneas. Las TRA poseen mayor riesgo para desarrollar una preeclampsia (OR 2.2; IC95% 1,03-4,72) y además ésta es de mayor severidad (mayor alteración de los parámetros de laboratorio) (211).

Nuestro estudio no muestra una mayor incidencia de EHE en las gestaciones tras IA, coincidiendo con los resultados publicados por Rogoza *et al.* (209).

AMENAZA DE PARTO PREMATURO

El porcentaje de ingresos para tratar la amenaza de parto prematuro en el grupo caso (IA) fue del 11,5% frente al 5,8%, casi el doble que en el grupo control. Aunque la diferencia no es significativa por el bajo número de casos (6 vs 3) parece que existe una mayor tendencia a ingresar y tratar con tocolíticos a las pacientes del grupo IA. Al observar luego la tasa real de partos prematuros (11,5% vs 9,6%) vemos que no existen diferencias. Es posible que cuando una gestante procedente de una TRA acude a urgencias con síntomas de amenaza de parto prematuro tengamos más tendencia a tratarla con tocolíticos y comenzar la maduración pulmonar con corticoides, aunque no se cumplan estrictamente los criterios para iniciar este protocolo. Los profesionales al conocer el antecedente de esterilidad y TRA, asocian ya la posibilidad de un peor pronóstico obstétrico (que como estamos viendo es posible que no sea cierto para las IA) y con más frecuencia prefieren ingresar a estas pacientes para una observación más estricta.

2.3. PARTO

Al analizar el porcentaje de partos inducidos, éste es significativamente mayor en el grupo de gestaciones tras IA (34% vs 15,7%; $p= 0,03$). Por tanto se pasó a analizar la causa de dichas inducciones, comprobando entonces que esa diferencia carece de relevancia clínica, ya que la principal causa para indicar la inducción en el grupo de IA fue el embarazo cronológicamente prolongado y no la existencia de patología obstétrica. En el grupo control, la causa más frecuente de inducción del parto fue la presencia de CIR/PEG.

La edad gestacional al parto fue similar en los dos grupos (entre la semana 38 y 39) y los partos prematuros (<37 semanas) el 11,5% vs 9,6% pero esta diferencia carece de significación estadística.

El número y porcentaje de cesáreas fue mayor en el grupo de los embarazos espontáneos (46,15% vs 31,37%) tanto si nos referimos a cesáreas programadas como urgentes. En ambos grupos fue mayor el número de cesáreas urgentes que el de programadas, y la causa más frecuente fue el riesgo de pérdida del bienestar fetal.

Podemos afirmar, por tanto, que la vía del parto no se ve influenciada por el hecho de que la gestación se haya logrado tras IA.

2.4. RESULTADOS PERINATALES

Hasta la fecha sólo se han publicado cuatro estudios que informen sobre los resultados obstétricos y perinatales tras IA con resultados contradictorios: Nuojoa-Huttunen *et al.* 1999 (212); Wang *et al.* 2002 (213); Gaudoin *et al.* 2003 (214) ; y Ombelet *et al.* 2006 (204).

En el primer estudio, se comparan 111 embarazos tras IA con 333 embarazos tras FIV y 333 espontáneos. Los resultados perinatales fueron similares en todos los grupos (212).

En el segundo, Wang *et al.* analizan la tasa de parto prematuro en 1015 gestaciones únicas tras IA (tanto IAC como IAD) frente a 1019 FIV y 1019 espontáneas. El grupo de la IA tenía una probabilidad 1,5 veces mayor de parto prematuro frente a las gestaciones espontáneas, mientras que el riesgo para el grupo de FIV era 2,5 veces mayor. Para el grupo de las IA no existieron diferencias entre la IAC y la IAD (213).

Gaudoin *et al.* en 2003 comparan 133 gestaciones tras IAC frente a 109.433 espontáneas del registro nacional escocés. Concluye que los resultados perinatales en el grupo de IAC son peores, con mayor número de recién nacidos de bajo peso. No se incluyeron gestaciones tras IAD (214).

Por último, en cuarto lugar, Ombelet *et al.* publican en 2006 la mayor serie de gestaciones tras estimulación ovárica: 12.021 gestaciones únicas y 3108 gemelares logradas tras estimulación ovárica (seguida o no de IA) recogidas durante una década (1993-2003) en la región flamenca de Bélgica (204). Este estudio muestra una mayor incidencia de bajo peso al nacer, prematuridad y mortalidad y morbilidad perinatales en el grupo de gestaciones únicas tras estimulación ovárica. En el grupo de gestaciones gemelares sólo la mortalidad neonatal fue más frecuente.

En nuestra población, analizando sólo gestaciones únicas, no se han observado diferencias significativas en cuanto al peso al nacer para cada edad gestacional (P_{41} vs P_{43}), prematuridad

Discusión

(11,5% vs 9,6%), puntuación del test de Apgar (inferior a 7: 6% vs 3,8% al minuto y 2% vs 0% a los cinco minutos de vida) y valores del ph de la arteria umbilical (7,27 vs 7,28).

Hubo un caso de mortalidad perinatal en el grupo de IA (muerte fetal intraútero en la semana 39 en una gestación tras IAD). El control de la gestación en este caso fue normal (sin diabetes gestacional, EHE ni APP). Se objetivaron 3 circulares de cordón prietas, sin otros hallazgos patológicos.

La morbilidad perinatal, que podría haber sido valorada mediante el número de ingresos en la Unidad de Neonatología, y sus causas no se ha valorado en este estudio, ya que este hecho no se anota en la historia de la madre, sino en la del recién nacido, que es identificado generalmente con el apellido paterno y su propio número de historia clínica. Este hecho ha dificultado la recogida de estos datos.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este trabajo de investigación presenta las siguientes limitaciones:

- Escaso número de pacientes en el grupo de IAD para que los resultados obtenidos puedan presentar diferencias significativas ni ser extrapolados a la población general.
- El estudio descriptivo y análisis de los factores pronósticos en IA en modo alguno establece relaciones de causalidad.
- Sería conveniente realizar estudios con mayor número de pacientes en nuestra propia población para confirmar algunos resultados que han mostrado una tendencia pero no han sido significativos y ampliar algunos aspectos, como el estudio de las gestaciones gemelares (factores pronósticos y análisis de sus resultados).
- Varias patologías evaluadas (diabetes gestacional, EHE...) poseen factores de riesgo para su desarrollo que no han sido valorados en el estudio (antecedentes familiares, IMC, antecedentes en gestaciones previas...) y pueden no tener relación con el empleo de TRA.
- Falta de seguimiento de los recién nacidos más allá del momento del parto. Se debería analizar la morbilidad neonatal mediante el número de ingresos en la Unidad de Neonatología del Servicio de Pediatría, enumerando sus causas y su estado al alta, indicando también la necesidad de seguimiento posterior.

CONCLUSIONES

- 1.** El porcentaje de gestación por ciclo en nuestra población es del 14,3% para IAC y del 20% para IAD, con un porcentaje de “niño en casa” por ciclo del 11,58% y 8,57% respectivamente. Los embarazos múltiples suponen el 16,47% del total de gestaciones. Estos resultados no muestran diferencias respecto a los publicados por el Registro 2010 de la SEF.
- 2.** Los factores pronósticos que se asocian de modo significativo en un análisis bivariante a una mayor probabilidad de embarazo son la edad de la mujer (inferior o igual a 31 años), el tiempo de esterilidad (inferior o igual a 2,5 años) y el número de ciclo de tratamiento (< 2). En el análisis multivariante sólo la edad permanece como factor pronóstico significativo.
- 3.** No existen diferencias en la detección de aneuploidías con el protocolo de cribado actual (cribado combinado del primer trimestre) en gestaciones conseguidas tras IA comparando con gestaciones espontáneas. El riesgo de aneuploidías no parece aumentado en estas gestantes y, por tanto, pueden ser evaluadas de la misma forma.
- 4.** La prevalencia de patologías relacionadas con el curso de la gestación (diabetes gestacional, estados hipertensivos del embarazo, amenaza de parto prematuro y retraso del crecimiento intrauterino) no está aumentada en los embarazos conseguidos tras estimulación ovárica e inducción de la ovulación seguidas de IA. No existe mayor probabilidad de parto prematuro, y los parámetros neonatales (peso al nacimiento para la edad gestacional, test de Apgar al minuto y cinco minutos de vida y ph de la arteria umbilical) no difieren de los de las gestaciones espontáneas.

Conclusiones

5. La actividad realizada en la Unidad de Reproducción es correcta respecto a las IA. La IA es una técnica válida respetando sus indicaciones y segura respecto a los resultados de los embarazos conseguidos. Un aspecto a mejorar es tratar de reducir las gestaciones múltiples.

Podemos, finalmente, responder a las dos hipótesis planteadas al inicio de este trabajo de investigación. En ambos casos aceptamos la hipótesis nula (H_0) y rechazamos la hipótesis alternativa (H_1):

1. La técnica de la Inseminación Artificial no influye en los marcadores de aneuploidías bioquímicos y ecográficos del primer trimestre (pliegue nucal, $f\beta$ -hCG, PAPP-A), y no existen diferencias al compararlos con los marcadores de gestaciones espontáneas.
2. Las gestaciones logradas tras Inseminación Artificial no poseen mayor morbimortalidad ni peores resultados perinatales que las gestaciones espontáneas.

ANEXO A:

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Libro Blanco Sociosanitario. La infertilidad en España. Situación actual y perspectivas. Madrid: Imago Concept & Image Development, S.L.; 2011.
2. Usandizaga JA, De la Fuente P. Obstetricia y Ginecología. 4ª ed. Madrid: Marbán Libros, S.L.; 2011.
3. Prados F, Cabello Y, Buxaderas R, Segura A, Hernández J, Vidal E, Herrero J, Luceño F, Marqueta J, Pérez Milán F, Castilla JA. Comité de Registro de TRA. SEF. Registro de la Sociedad Española de Fertilidad: Técnicas de Reproducción Asistida (IA y FIV/ICSI). Año 2010. [Internet]. Disponible en : <http://www.registrosef.com>.
4. Tietze C, Guttmacher AF, Rubin S. Time required for conception in 1727 planned pregnancies. *Fertility and Sterility*. 1950 Jul;1(4):338-46. PubMed PMID: 15435597.
5. Eaton JW, Mayer AJ. The social biology of very high fertility among the Hutterites; the demography of a unique population. *Human Biology*. 1953 Sep;25(3):206-64. PubMed PMID: 13117490.
6. Sato T, Nonaka K, Miura T, Peter K. Trends in cohort fertility of the Dariusleut Hutterite population. *Human Biology*. 1994 Jun;66(3):421-32. PubMed PMID: 8026813.
7. Janzen R, Stanton M. The Hutterites in North America. Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 2010.
8. Infertility revisited: the state of the art today and tomorrow. The ESHRE Capri Workshop. European Society for Human Reproduction and Embryology. *Human Reproduction*. 1996 Aug;11(8):1779-807. PubMed PMID: 8921132.
9. Habbema JD, Collins J, Leridon H, Evers JL, Lunenfeld B, te Velde ER. Towards less confusing terminology in reproductive medicine: a proposal. *Human Reproduction*. 2004 Jul;19(7):1497-501. PubMed PMID: 15220305.
10. Habbema JD, Collins J, Leridon H, Evers JL, Lunenfeld B, te Velde ER. Towards less confusing terminology in reproductive medicine: a proposal. *Fertility and Sterility*. 2004 Jul;82(1):36-40. PubMed PMID: 15236986.
11. Jenkins J, Daya S, Kremer J, Balasch J, Barratt C, Cooke I, et al. European Classification of Infertility Taskforce (ECIT) response to Habbema et al., 'Towards less confusing terminology in reproductive medicine: a proposal'. *Human Reproduction*. 2004 Dec;19(12):2687-8. PubMed PMID: 15333591.
12. Instituto Nacional de Estadística. Operaciones estadísticas con datos por sexo [Base de datos en Internet]. Madrid: 2012. Disponible en : <http://www.ine.es>.
13. Klein J, Sauer MV. Assessing fertility in women of advanced reproductive age. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2001 Sep;185(3):758-70. PubMed PMID: 11568811.

Anexo A: Referencias Bibliográficas

14. Marqueta J, Castilla JA, Cabello Y. Registro de la Sociedad Española de Fertilidad: Técnicas de Reproducción Asistida (IA y FIV/ICSI). Año 2006. [Internet]. Disponible en: <http://www.nuevo.sefertilidad.com>.
15. Vanrell JA CJ, Balasch J, Viscasillas P. Fertilidad y esterilidad humanas. 1ª ed. Barcelona: Masson; 1992.
16. Cheung LP. Patient selection for assisted reproductive technology treatments. Hong Kong medical journal. Hong Kong Academy of Medicine. 2000 Jun;6(2):177-83. PubMed PMID: 10895141.
17. Gnoth C, Frank-Herrmann P, Freundl G. Opinion: natural family planning and the management of infertility. Archives of Gynecology and Obstetrics. 2002 Dec;267(2):67-71. PubMed PMID: 12439549.
18. Spira A. Epidemiology of human reproduction. Human Reproduction. 1986 Feb;1(2):111-5. PubMed PMID: 3549765.
19. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. Fertility and Sterility. 1991 Aug;56(2):192-3. PubMed PMID: 2070846.
20. Bukulmez O, Arici A. Assessment of ovarian reserve. Current opinion in Obstetrics & Gynecology. 2004 Jun;16(3):231-7. PubMed PMID: 15129052.
21. Al-Badawi IA, Fluker MR, Bebbington MW. Diagnostic laparoscopy in infertile women with normal hysterosalpingograms. The Journal of Reproductive Medicine. 1999 Nov;44(11):953-7. PubMed PMID: 10589406.
22. Pellerito JS, McCarthy SM, Doyle MB, Glickman MG, DeCherney AH. Diagnosis of uterine anomalies: relative accuracy of MR imaging, endovaginal sonography, and hysterosalpingography. Radiology. 1992 Jun;183(3):795-800. PubMed PMID: 1584936.
23. Stokes T. Screening for Chlamydia in general practice: a literature review and summary of the evidence. Journal of public health medicine. 1997 Jun;19(2):222-32. PubMed PMID: 9243441.
24. Swart P, Mol BW, van der Veen F, van Beurden M, Redekop WK, Bossuyt PM. The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. Fertility and Sterility. 1995 Sep;64(3):486-91. PubMed PMID: 7641899.
25. Kovacs GT, Newman GB, Henson GL. The postcoital test: what is normal? British medical journal. 1978 Apr 1;1(6116):818. PubMed PMID: 638465. Pubmed Central PMCID: 1603536.
26. Jette NT, Glass RH. Prognostic value of the postcoital test. Fertility and Sterility. 1972 Jan;23(1):29-32. PubMed PMID: 5008947.
27. Drake T, Tredway D, Buchanan G, Takaki N, Daane T. Unexplained infertility. A reappraisal. Obstetrics and Gynecology. 1977 Dec;50(6):644-6. PubMed PMID: 144873.

28. Crosignani PG, Rubin BL. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. The ESHRE Capri Workshop Group. *Human Reproduction*. 2000 Mar;15(3):723-32. PubMed PMID: 10686227.
29. Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, Conway DI, Foster PA, Hinton RA, et al. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985 Dec 14;291(6510):1693-7. PubMed PMID: 3935248. Pubmed Central PMCID: 1418755.
30. World Health Organization.. *Manual for standardized investigation and diagnosis and management of the infertile male*. Cambridge University Press, 2000.
31. Kvist U, Björndahl L. *Manual on Basic Semen analysis*. ESRHE Monographs. Oxford University Press, 2002.
32. Cooper TG, Keck C, Oberdieck U, Nieschlag E. Effects of multiple ejaculations after extended periods of sexual abstinence on total, motile and normal sperm numbers, as well as accessory gland secretions, from healthy normal and oligozoospermic men. *Human Reproduction*. 1993 Aug;8(8):1251-8. PubMed PMID: 8408523.
33. De Jonge C, LaFromboise M, Bosmans E, Ombelet W, Cox A, Nijs M. Influence of the abstinence period on human sperm quality. *Fertility and Sterility*. 2004 Jul;82(1):57-65. PubMed PMID: 15236990.
34. Amann RP. Tests to measure the quality of spermatozoa at spermiation. *Asian journal of andrology*. 2010 Jan;12(1):71-8. PubMed PMID: 20111084.
35. World Health Organization. *WHO Laboratory Manual for the examination and processing of human semen*. Geneva: World Health Organization Press; 2010.
36. Buckett WM. Predictive value of hypo-osmotic swelling test to identify viable non-motile sperm. *Asian journal of andrology*. 2003 Sep;5(3):209-12. PubMed PMID: 12937803.
37. Hauser R, Temple-Smith PD, Southwick GJ, de Kretser D. Fertility in cases of hypergonadotropic azoospermia. *Fertility and Sterility*. 1995 Mar;63(3):631-6. PubMed PMID: 7851598.
38. Krausz C, Forti G, McElreavey K. The Y chromosome and male fertility and infertility. *International journal of andrology*. 2003 Apr;26(2):70-5. PubMed PMID: 12641824.
39. Edwards RG, Bishop CE. On the origin and frequency of Y chromosome deletions responsible for severe male infertility. *Molecular human reproduction*. 1997 Jul;3(7):549-54. PubMed PMID: 9268131.
40. Irvine DS, Twigg JP, Gordon EL, Fulton N, Milne PA, Aitken RJ. DNA integrity in human spermatozoa: relationships with semen quality. *Journal of andrology*. 2000 Jan-Feb;21(1):33-44. PubMed PMID: 10670517.
41. Sharma RK, Said T, Agarwal A. Sperm DNA damage and its clinical relevance in assessing reproductive outcome. *Asian journal of andrology*. 2004 Jun;6(2):139-48. PubMed PMID: 15154089.

Anexo A: Referencias Bibliográficas

42. Jezek D, Knezevic N, Kalanj-Bognar S, Vukelic Z, Krhen I. From testicular biopsy to human embryo. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie*. 2004;88:136-43. PubMed PMID: 16892544.
43. Templado C, Marina S, Coll MD, Egozcue J. Meiotic studies in human semen. Report of 180 cases. *Human genetics*. 1980;53(3):335-9. PubMed PMID: 7372338.
44. Sarrate Z, Blanco J, Anton E, Egozcue S, Egozcue J, Vidal F. FISH studies of chromosome abnormalities in germ cells and its relevance in reproductive counseling. *Asian journal of andrology*. 2005 Sep;7(3):227-36. PubMed PMID: 16110350.
45. RCOG. Assessment and treatment for people with fertility problems developed by the National Collaborating Centre for Women and Children's Health on behalf of the National Institute for Clinical Excellence (NICE). [Internet] National Evidence-Based Clinical Guidelines: 2004. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/>
46. ESHRE Capri Workshop. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. *Human Reproduction*. 2000; 15 (3): 723-732. PubMed PMID 10686227.
47. Bruna Catalán I, Collado Ramos O, Prados Mondejar F, Pérez-Bermejo G. El estudio básico de esterilidad desde el punto de vista de la medicina basada en evidencia. *Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana*. 2007;24 (3):145-50.
48. Clarke GN. A.R.T. and history, 1678-1978. *Human Reproduction*. 2006 Jul;21(7):1645-50. PubMed PMID: 16606642.
49. González Navarro G. *Historia de la Obstetricia y Ginecología Española*. 1ª ed. Madrid: Hae; 2006.
50. Goldberg AT, Schatz MM. Artificial Insemination. *California and western medicine*. 1938 Sep;49(3):212-3. PubMed PMID: 18744702. Pubmed Central PMCID: 1659615.
51. Cohen MR. Intrauterine insemination. *International journal of fertility*. 1962 Jul-Sep;7:235-40. PubMed PMID: 14022076.
52. Edwards RG. Maturation in vitro of human ovarian oocytes. *Lancet*. 1965 Nov 6;2(7419):926-9. PubMed PMID: 4165802.
53. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet*. 1978 Aug 12;2(8085):366. PubMed PMID: 79723.
54. Chen SH, Wallach EE. Five decades of progress in management of the infertile couple. *Fertility and Sterility*. 1994 Oct;62(4):665-85. PubMed PMID: 7926072.
55. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet*. 1992 Jul 4;340(8810):17-8. PubMed PMID: 1351601.
56. Fasouliotis SJ, Schenker JG. A historical perspective of the clinical evolution of the assisted reproductive technologies. *Gynecological endocrinology : the official journal of the*

- International Society of Gynecological Endocrinology. 1999 Dec;13(6):420-40. PubMed PMID: 10685336.
57. Austin CR. Legal, ethical and historical aspects of assisted human reproduction. *The International journal of developmental biology*. 1997 Apr;41(2):263-5. PubMed PMID: 9184333.
58. López Villaverde V. Reflexiones sobre el estado actual de la inseminación intrauterina conyugal. *Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana*. 2012;29(1):15-27.
59. Matorras R, Hernández J (eds): Estudio y tratamiento de la pareja estéril: Recomendaciones de la Sociedad Española de Fertilidad, con la colaboración de la Asociación Española para el Estudio de la Biología de la Reproducción, de la Asociación Española de Andrología y de la Sociedad Española de Contracepción. Madrid: Adalia; 2007.
60. 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. *Fertility and sterility*. 1990 Dec;54(6):1083-8. PubMed PMID: 2245833.
61. Cohlen BJ, Vandekerckhove P, te Velde ER, Habbema JD. Timed intercourse versus intra-uterine insemination with or without ovarian hyperstimulation for subfertility in men. *Cochrane database of systematic reviews*. 2000 (2):CD000360. PubMed PMID: 10796711.
62. Check JH, Bollendorf A, Zaccardo M, Lurie D, Vetter B. Intrauterine insemination for cervical and male factor without superovulation. *Archives of Andrology*. 1995 Sep-Oct;35(2):135-41. PubMed PMID: 8579474.
63. Steures P, van der Steeg JW, Verhoeve HR, van Dop PA, Hompes PG, Bossuyt PM, et al. Does ovarian hyperstimulation in intrauterine insemination for cervical factor subfertility improve pregnancy rates? *Human Reproduction*. 2004 Oct;19(10):2263-6. PubMed PMID: 15333600.
64. Hughes EG. The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis. *Human Reproduction*. 1997 Sep;12(9):1865-72. PubMed PMID: 9363697.
65. Tummon IS, Asher LJ, Martin JS, Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertility and Sterility*. 1997 Jul;68(1):8-12. PubMed PMID: 9207576.
66. Steures P, van der Steeg JW, Hompes PG, Habbema JD, Eijkemans MJ, Broekmans FJ, et al. Intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation versus expectant management for couples with unexplained subfertility and an intermediate prognosis: a randomised clinical trial. *Lancet*. 2006 Jul 15;368(9531):216-21. PubMed PMID: 16844491.
67. Crosignani PG, Walters DE, Soliani A. The ESHRE multicentre trial on the treatment of unexplained infertility: a preliminary report. *European Society of Human Reproduction and Embryology. Human Reproduction*. 1991 Aug;6(7):953-8. PubMed PMID: 1761665.

Anexo A: Referencias Bibliográficas

68. Remohi J, Gutiérrez A. Resultados de la inseminación artificial conyugal. Madrid: Panamericana; 1995;1:107-27.
69. Albisu M RO, Corcóstegui B, Aparicio V, Aguirregui J, Matorras R. Tasa de embarazo en relación con el número de ciclos de inseminación intrauterina. En: XXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Fertilidad. La Coruña. 2004.
70. Pellicer A, Cano F, Ruiz A. Desarrollo folicular múltiple en inseminación artificial. En: Cuadernos de Medicina Reproductiva. Madrid: Panamericana; 1995. p. 15-45.
71. Goverde AJ, McDonnell J, Vermeiden JP, Schats R, Rutten FF, Schoemaker J. Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet*. 2000 Jan 1;355(9197):13-8. PubMed PMID: 10615885.
72. 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. *Fertility and Sterility*. 2000 Jan;73(1):90-3. PubMed PMID: 10632419.
73. Athaullah N, Proctor M, Johnson NP. Oral versus injectable ovulation induction agents for unexplained subfertility. *Cochrane database of systematic reviews*. 2002 (3):CD003052. PubMed PMID: 12137671.
74. 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. *Fertility and Sterility*. 2004 Sep;82(3):573-8. PubMed PMID: 15374698.
75. Sengoku K, Tamate K, Takaoka Y, Morishita N, Ishikawa M. A randomized prospective study of gonadotrophin with or without gonadotrophin-releasing hormone agonist for treatment of unexplained infertility. *Human Reproduction*. 1994 Jun;9(6):1043-7. PubMed PMID: 7962373.
76. Rotterdam EA-SPCWG. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2004 Jan;81(1):19-25. PubMed PMID: 14711538.
77. Matorras R, Gorostiaga A, Diez J, Corcostegui B, Pijoan JI, Ramon O, et al. Intrauterine insemination with frozen sperm increases pregnancy rates in donor insemination cycles under gonadotropin stimulation. *Fertility and Sterility*. 1996 Mar;65(3):620-5. PubMed PMID: 8774298.
78. Ragni G, Maggioni P, Guermandi E, Testa A, Baroni E, Colombo M, et al. Efficacy of double intrauterine insemination in controlled ovarian hyperstimulation cycles. *Fertility and Sterility*. 1999 Oct;72(4):619-22. PubMed PMID: 10521098.
79. Cantineau AE, Heineman MJ, Cohlen BJ. Single versus double intrauterine insemination (IUI) in stimulated cycles for subfertile couples. *Cochrane database of systematic reviews*. 2003 (1):CD003854. PubMed PMID: 12535490.

80. Cantineau AE, Heineman MJ, Cohlen BJ. Single versus double intrauterine insemination in stimulated cycles for subfertile couples: a systematic review based on a Cochrane review. *Human Reproduction*. 2003 May;18(5):941-6. PubMed PMID: 12721166.
81. Osuna C, Matorras R, Pijoan JI, Rodriguez-Escudero FJ. One versus two inseminations per cycle in intrauterine insemination with sperm from patients' husbands: a systematic review of the literature. *Fertility and Sterility*. 2004 Jul;82(1):17-24. PubMed PMID: 15236980.
82. Fuh KW, Wang X, Tai A, Wong I, Norman RJ. Intrauterine insemination: effect of the temporal relationship between the luteinizing hormone surge, human chorionic gonadotrophin administration and insemination on pregnancy rates. *Human Reproduction*. 1997 Oct;12(10):2162-6. PubMed PMID: 9402275.
83. Requena A, Párraga M, Isaza V, Landazabal A VA, Garcia-Velasco JA, Simon C, Remohi J. *Reproducción Humana. Inseminación artificial*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2002.
84. Daya S, Gunby J. Luteal phase support in assisted reproduction cycles. *Cochrane database of systematic reviews*. 2004 (3):CD004830. PubMed PMID: 15266541.
85. Schoysman R, Vanderzwalmen P, Nijs M, Segal L, Segal-Bertin G, Geerts L, et al. Pregnancy after fertilisation with human testicular spermatozoa. *Lancet*. 1993 Nov 13;342(8881):1237. PubMed PMID: 7901551.
86. Gorrill MJ, Burry KA, Patton PE. Pregnancy outcomes using donor sperm insemination after failed in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection cycles in couples with complex infertility disorders. *Fertility and Sterility*. 2003 Oct;80(4):936-8. PubMed PMID: 14556815.
87. Semprini AE, Levi-Setti P, Bozzo M, Ravizza M, Taglioretti A, Sulpizio P, et al. Insemination of HIV-negative women with processed semen of HIV-positive partners. *Lancet*. 1992 Nov 28;340(8831):1317-9. PubMed PMID: 1360037.
88. Asada H, Sueoka K, Hashiba T, Kuroshima M, Kobayashi N, Yoshimura Y. The effects of age and abnormal sperm count on the nondisjunction of spermatozoa. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2000 Jan;17(1):51-9. PubMed PMID: 10754784.
89. Rives N, Langlois G, Bordes A, Simeon N, Mace B. Cytogenetic analysis of spermatozoa from males aged between 47 and 71 years. *Journal of medical genetics*. 2002 Oct;39(10):E63. PubMed PMID: 12362045. Pubmed Central PMCID: 1734992.
90. Casals T, Bassas L, Egozcue S, Ramos MD, Gimenez J, Segura A, et al. Heterogeneity for mutations in the CFTR gene and clinical correlations in patients with congenital absence of the vas deferens. *Human Reproduction*. 2000 Jul;15(7):1476-83. PubMed PMID: 10875853.
91. Van Rumste M, Evers JL, Farquhar CM. Intra-cytoplasmic sperm injection versus conventional techniques for oocyte insemination during in vitro fertilisation in patients with non-

Anexo A: Referencias Bibliográficas

- male subfertility. Cochrane database of systematic reviews. 2003 (2):CD001301. PubMed PMID: 12804403.
92. Elizur SE, Levron J, Seidman DS, Kees S, Levran D, Dor J. Conventional in vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection for sibling oocytes in couples with mild oligoteratoasthenozoospermia and couples with normal sperm. *Fertility and Sterility*. 2004 Jul;82(1):241-3. PubMed PMID: 15237025.
93. Vidal F, Blanco J, Egozcue J. Chromosomal abnormalities in sperm. *Molecular and cellular endocrinology*. 2001 Oct 22;183 Suppl 1:S51-4. PubMed PMID: 11576733.
94. Ombelet W, Fourie FL, Vandeput H, Bosmans E, Cox A, Janssen M, et al. Teratozoospermia and in-vitro fertilization: a randomized prospective study. *Human Reproduction*. 1994 Aug;9(8):1479-84. PubMed PMID: 7989509.
95. Templeton A, Morris JK, Parslow W. Factors that affect outcome of in-vitro fertilisation treatment. *Lancet*. 1996 Nov 23;348(9039):1402-6. PubMed PMID: 8937279.
96. Luceño F, Castilla JA, Gomez-Palomares JL, Cabello Y, Hernandez J, Marqueta J, et al. Comparison of IVF cycles reported in a voluntary ART registry with a mandatory registry in Spain. *Human Rproduction*. 2010 Dec;25(12):3066-71. PubMed PMID: 20943703.
97. Grupo de interés de Centros de Reproducción Humana Asistida del Sistema Nacional de Salud. Criterios para la utilización de los recursos del Sistema Nacional de Salud Español en técnicas de Reproducción Humana Asistida. *Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana*. 2002;19(1):5-31.
98. SEGO. Protocolo control prenatal. PROSEGO [Internet]. 2010. Disponible en: <http://www.prosego.com>.
99. Poenaru L. First trimester prenatal diagnosis of metabolic diseases: a survey in countries from the European community. *Prenatal diagnosis*. 1987 Jun;7(5):333-41. PubMed PMID: 3615359.
100. SEGO. Diagnóstico prenatal de los defectos congénitos. PROSEGO [Internet]. 2010. Disponible en: <http://www.prosego.com>.
101. Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Norgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet*. 1986 Jun 7;1(8493):1287-93. PubMed PMID: 2423826.
102. Kypros H, Nicolaidis OF. *La ecografía de las 11-13+6 semanas*. Londres: The fetal Medicine Foundation; 2004.
103. Snijders RJ, Johnson S, Sebire NJ, Noble PL, Nicolaidis KH. First-trimester ultrasound screening for chromosomal defects. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1996 Mar;7(3):216-26. PubMed PMID: 8705419.

104. Kagan KO, Wright D, Baker A, Sahota D, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2008 Jun;31(6):618-24. PubMed PMID: 18461550.
105. Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH. One-stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks: a prospective study of 15 030 pregnancies. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2002 Sep;20(3):219-25. PubMed PMID: 12230441.
106. Nicolaides KH, Bindra R, Heath V, Cicero S. One-stop clinic for assessment of risk of chromosomal defects at 12 weeks of gestation. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2002 Jul;12(1):9-18. PubMed PMID: 12422904.
107. Malone FD W, NJ, Canick JA, et al. First- and Second-Trimester Evaluation of Risk (FASTER) trial: principal results of the NICHD Multicenter Down Syndrome Screening study. *American journal of Obstetrics and Gynecology*. 2003:189-556.
108. Kagan KO, Wright D, Valencia C, Maiz N, Nicolaides KH. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age, fetal nuchal translucency, fetal heart rate, free beta-hCG and pregnancy-associated plasma protein-A. *Human Reproduction*. 2008 Sep;23(9):1968-75. PubMed PMID: 18544579.
109. Snijders RJ, Sebire NJ, Nicolaides KH. Maternal age and gestational age-specific risk for chromosomal defects. *Fetal diagnosis and therapy*. 1995 Nov-Dec;10(6):356-67. PubMed PMID: 8579773.
110. Snijders RJ, Sebire NJ, Nayar R, Souka A, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency in trisomy 13 fetuses at 10-14 weeks of gestation. *American journal of medical genetics*. 1999 Sep 17;86(3):205-7. PubMed PMID: 10482866.
111. Bindra R, Heath V, Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects by fetal nuchal translucency at 11 to 14 weeks. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2002 Sep;45(3):661-70; discussion 730-2. PubMed PMID: 12370606.
112. Spencer K, Cowans NJ, Molina F, Kagan KO, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of preterm or early preterm delivery. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2008 Feb;31(2):147-52. PubMed PMID: 17992705.
113. Noble PL, Abraha HD, Snijders RJ, Sherwood R, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomy 21 in the first trimester of pregnancy: maternal serum free beta-hCG and fetal nuchal translucency thickness. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the*
-

Anexo A: Referencias Bibliográficas

International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 1995 Dec;6(6):390-5. PubMed PMID: 8903913.

114. Macintosh MC, Iles R, Teisner B, Sharma K, Chard T, Grudzinskas JG, et al. Maternal serum human chorionic gonadotrophin and pregnancy-associated plasma protein A, markers for fetal Down syndrome at 8-14 weeks. *Prenatal diagnosis*. 1994 Mar;14(3):203-8. PubMed PMID: 7519773.

115. Spencer K, Macri JN, Aitken DA, Connor JM. Free beta-hCG as first-trimester marker for fetal trisomy. *Lancet*. 1992 Jun 13;339(8807):1480. PubMed PMID: 1376387.

116. Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2005 Nov 10;353(19):2001-11. PubMed PMID: 16282175.

117. Lin TM, Halbert SP, Spellacy WN, Gall S. Human pregnancy-associated plasma proteins during the postpartum period. *American journal of Obstetrics and Gynecology*. 1976 Feb 15;124(4):382-7. PubMed PMID: 1251858.

118. Sjoberg J, Wahlstrom T, Grudzinskas JG, Sinosich MJ. Demonstration of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A)-like material in the fallopian tube. *Fertility and Sterility*. 1986 Apr;45(4):517-21. PubMed PMID: 2420651.

119. Khosravi J, Diamandi A, Krishna RG, Bodani U, Mistry J, Khaja N. Pregnancy associated plasma protein-A: ultrasensitive immunoassay and determination in coronary heart disease. *Clinical biochemistry*. 2002 Oct;35(7):531-8. PubMed PMID: 12493581.

120. Bischof P, Duberg S, Schindler AM. Is pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) an immunomodulator during human pregnancy? *Placenta Supplement*. 1982;4:93-102. PubMed PMID: 6085897.

121. Isaka K, Bischof P. Binding of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) to placental subfractions. *Archives of gynecology*. 1986;237(3):117-26. PubMed PMID: 2420292.

122. Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002 Apr;87(4):1762-7. PubMed PMID: 11932314.

123. Zwahlen M, Gerber S, Bersinger NA. First trimester markers for pre-eclampsia: placental vs. non-placental protein serum levels. *Gynecologic and obstetric investigation*. 2007;63(1):15-21. PubMed PMID: 16864982.

124. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de Fisiología Médica*. 9ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España; 1996.

125. Spencer K, Crossley JA, Aitken DA, Nix AB, Dunstan FD, Williams K. Temporal changes in maternal serum biochemical markers of trisomy 21 across the first and second trimester

- of pregnancy. *Annals of clinical biochemistry*. 2002 Nov;39(Pt 6):567-76. PubMed PMID: 12564838.
126. Macri JN, Spencer K, Aitken D, Garver K, Buchanan PD, Muller F, et al. First-trimester free beta (hCG) screening for Down syndrome. *Prenatal diagnosis*. 1993 Jul;13(7):557-62. PubMed PMID: 7692430.
127. Ong CY, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2000 Oct;107(10):1265-70. PubMed PMID: 11028579.
128. Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Molina F, Nicolaides KH. First-trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2008 Jan;31(1):15-9. PubMed PMID: 17999381.
129. Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. *Prenatal diagnosis*. 2008 Jan;28(1):7-10. PubMed PMID: 18000943.
130. Grupo Español de Diabetes y Embarazo (G.E.D.E.). *Diabetes Mellitus y embarazo. "Guía Asistencial"*. 3ªed. Madrid: Sociedad Española de Diabetes (SED). Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO).Asociación Española de Pediatría (Sección de Neonatología); 2005.
131. Figueras F, Puerto B. Doppler en Medicina Fetal. En: *Guías Clínicas [Internet]*. Servicio de Medicina Fetal. Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia, Hospital Clínic de Barcelona. 2007. Disponible en: <http://www.medicinafetalbarcelona.org>.
132. SEGO. Crecimiento intrauterino restringido. PROSEGO [Internet]. 2009. Disponible en: <http://www.prosego.com>.
133. Protocolo de manejo de los fetos con restricción de crecimiento intrauterino 2007. En: *Protocolos en Medicina Fetal [Internet]*. 2007. Disponible en: <http://www.medfetal.org>.
134. Kavak ZN, Basgul A, Elter K, Uygur M, Gokaslan H. The efficacy of first-trimester PAPP-A and free beta hCG levels for predicting adverse pregnancy outcome. *Journal of perinatal medicine*. 2006;34(2):145-8. PubMed PMID: 16519620.
135. Bartha JL, Illanes S, Gonzalez-Bugatto F, Abdel-Fattah SA, Mizejewski GJ, Soothill PW. Maternal serum transformed alpha-fetoprotein levels in women with intrauterine growth retardation. *Fetal diagnosis and therapy*. 2007;22(4):294-8. PubMed PMID: 17361083.
136. Breeze AC, Lees CC. Prediction and perinatal outcomes of fetal growth restriction. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2007 Oct;12(5):383-97. PubMed PMID: 17765669.
137. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Basayiannis K, Benardis P, Haidopoulos D, et al. Screening for pre-eclampsia and small for gestational age fetuses at the 11-14 weeks scan by

Anexo A: Referencias Bibliográficas

uterine artery Dopplers. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 2007;86(5):530-4. PubMed PMID: 17464579.

138. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ : Canadian Medical Association journal*. 2008 Mar 11;178(6):701-11. PubMed PMID: 18332385. Pubmed Central PMCID: 2263112.

139. SEGO. Transtornos hipertensivos del embarazo. PROSEGO [Internet]. 2006. Disponible en: <http://www.prosego.com>.

140. Campbell S. First-trimester screening for pre-eclampsia. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2005 Oct;26(5):487-9. PubMed PMID: 16184514.

141. Papageorghiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH, Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening G. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2001 Nov;18(5):441-9. PubMed PMID: 11844162.

142. Papageorghiou AT, Yu CK, Nicolaides KH. The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2004 Jun;18(3):383-96. PubMed PMID: 15183134.

143. Steel SA, Pearce JM, McParland P, Chamberlain GV. Early Doppler ultrasound screening in prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Lancet*. 1990 Jun 30;335(8705):1548-51. PubMed PMID: 1972486.

144. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Daskalakis G, Papantoniou N, Mesogitis S, et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks' gestation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2007 Feb;29(2):135-40. PubMed PMID: 17221926.

145. Gómez O, Bellart J, Plaza A. Hipertensión inducida por la gestación: hipertensión gestacional y preeclampsia. Servicio de Medicina Fetal. Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia, Hospital Clínic de Barcelona. [Internet]. 2008. Disponible en: <http://www.medicinafetalbarcelona.org>.

146. Rellán S G, C, Aragón P. El recién nacido pretérmino. [Internet]. En: *Protocolos diagnóstico- terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría*. 2008. Disponible en: <http://www.aep/protocolos>.

147. SEGO. Amenaza de parto pretérmino. PROSEGO [Internet]. 2012. Disponible en: <http://www.prosego.com>.

148. RCOG. Tocolysis for women in preterm labour. Green top Guideline nº 1b. 2011.
149. Sotiriadis A, Papatheodorou S, Kavvadias A, Makrydimas G. Transvaginal cervical length measurement for prediction of preterm birth in women with threatened preterm labor: a meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2010 Jan;35(1):54-64. PubMed PMID: 20014326.
150. Domenech E GN, Rodríguez-Alarcón J. Cuidados generales del recién nacido sano. [Internet]. 2008. En: *Protocolos de la Asociación Española de Pediatría*. Disponible en: <http://www.aepd.es/protocolos>.
151. Domenech EPG, J. Recomendaciones para la identificación del recién nacido. *An Esp Pediatr*. 1999;51:512-3.
152. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Current researches in anesthesia & analgesia*. 1953 Jul-Aug;32(4):260-7. PubMed PMID: 13083014.
153. Stark CF, Gibbs RS, Freedman WL. Comparison of umbilical artery pH and 5-minute Apgar score in the low-birth-weight and very-low-birth-weight infant. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1990 Sep;163(3):818-23. PubMed PMID: 2403162.
154. College. CofanA. Use and abuse of the Apgar Score. *Pediatrics*. 1996;98:141-2.
155. Hubner ME, Juarez ME. The Apgar Score. Is it still valid after a half century? *Revista medica de Chile*. 2002 Aug;130(8):925-30. PubMed PMID: 12360804.
156. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organization technical report series*. 1995;854:1-452. PubMed PMID: 8594834.
157. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine Growth as Estimated from Liveborn Birth-Weight Data at 24 to 42 Weeks of Gestation. *Pediatrics*. 1963 Nov;32:793-800. PubMed PMID: 14075621.
158. Lubchenco LO, Hansman C, Boyd E. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics*. 1966 Mar;37(3):403-8. PubMed PMID: 5906365.
159. Santamaría R, Verdú LI, Martín C, García G. . *Tablas españolas de pesos neonatales según edad gestacional*. Madrid: Menarini S.A. 1998.
160. Figueras F, Meler E, Iraola A, Eixarch E, Coll O, Figueras J, et al. Customized birthweight standards for a Spanish population. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2008 Jan;136(1):20-4. PubMed PMID: 17287065.
161. Blickstein I, Green T. Umbilical cord blood gases. *Clinics in perinatology*. 2007 Sep;34(3):451-9. PubMed PMID: 17765493.
162. Alegría X. CM. Gases en cordón umbilical. *Rev Obstet Ginecol*. 2009;4(1):78-81.

Anexo A: Referencias Bibliográficas

163. González de Dios J, Balaguer Santamaría, A. Reconsiderando el pH de arteria umbilical: ¿sirve para valorar la asfixia perinatal y sus consecuencias? *Evid Pediatr.* 2011; 7-84.
164. López Villaverde V. Reflexiones sobre el estado actual de la IAC. *Rev Iberoam Fert Rep Hum.* 2012;29:14-27.
165. Bendsdorp AJ, Cohlen BJ, Heineman MJ, Vandekerckhove P. Inseminación intrauterina para la subfertilidad masculina [Internet]. *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
166. Chambers GM, Sullivan EA, Shanahan M, Ho MT, Priester K, Chapman MG. Is in vitro fertilisation more effective than stimulated intrauterine insemination as a first-line therapy for subfertility? A cohort analysis. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology.* 2010 Jun;50(3):280-8. PubMed PMID: 20618248.
167. Custers IM, Konig TE, Broekmans FJ, Hompes PG, Kaaijk E, Oosterhuis J, et al. Couples with unexplained subfertility and unfavorable prognosis: a randomized pilot trial comparing the effectiveness of in vitro fertilization with elective single embryo transfer versus intrauterine insemination with controlled ovarian stimulation. *Fertility and Sterility.* 2011 Nov;96(5):1107-11 e1. PubMed PMID: 21890134.
168. Custers IM, van Rumste MM, van der Steeg JW, van Wely M, Hompes PG, Bossuyt P, et al. Long-term outcome in couples with unexplained subfertility and an intermediate prognosis initially randomized between expectant management and immediate treatment. *Human Reproduction.* 2012 Feb;27(2):444-50. PubMed PMID: 22114108.
169. Crosignani P. Intrauterine insemination. *Human reproduction update.* 2009;15(3):265-77.
170. Brzechffa PR, Daneshmand S, Buyalos RP. Sequential clomiphene citrate and human menopausal gonadotrophin with intrauterine insemination: the effect of patient age on clinical outcome. *Human Reproduction.* 1998 Aug;13(8):2110-4. PubMed PMID: 9756279.
171. Nuojuua-Huttunen S, Tomas C, Bloigu R, Tuomivaara L, Martikainen H. Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. *Human Reproduction.* 1999 Mar;14(3):698-703. PubMed PMID: 10221698.
172. Stone BA, Vargyas JM, Ringler GE, Stein AL, Marrs RP. Determinants of the outcome of intrauterine insemination: analysis of outcomes of 9963 consecutive cycles. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1999 Jun;180(6 Pt 1):1522-34. PubMed PMID: 10368500.
173. Merviel P, Heraud MH, Grenier N, Lourdel E, Sanguinet P, Copin H. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): an analysis of 1038 cycles and a review of the literature. *Fertility and Sterility.* 2010 Jan;93(1):79-88. PubMed PMID: 18996517.
174. Dodson WC LR. The effect of obesity on treatment outcomes for infertile ovulatory women undergoing superovulation and intrauterine insemination. *Fertility and Sterility.* 2005;81.:384-92.

175. Hassan MA, Killick SR. Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. *Fertility and Sterility*. 2004 Feb;81(2):384-92. PubMed PMID: 14967378.
176. Huang H, Hansen KR, Factor-Litvak P, Carson SA, Guzick DS, Santoro N, et al. Predictors of pregnancy and live birth after insemination in couples with unexplained or male-factor infertility. *Fertility and Sterility*. 2012 Apr;97(4):959-67. PubMed PMID: 22270557. Pubmed Central PMCID: 3319287. Epub 2012/01/25.
177. Veltman-Verhulst SM, Cohlen BJ, Hughes E, Heineman MJ. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 9. Art. No.: CD001838.
178. Burr RW, Siegberg R, Flaherty SP, Wang XJ, Matthews CD. The influence of sperm morphology and the number of motile sperm inseminated on the outcome of intrauterine insemination combined with mild ovarian stimulation. *Fertility and Sterility*. 1996 Jan;65(1):127-32. PubMed PMID: 8557127.
179. Karabinus DS, Gelety TJ. The impact of sperm morphology evaluated by strict criteria on intrauterine insemination success. *Fertility and Sterility*. 1997 Mar;67(3):536-41. PubMed PMID: 9091343.
180. Wainer R, Albert M, Dorion A, Bailly M, Bergere M, Lombroso R, et al. Influence of the number of motile spermatozoa inseminated and of their morphology on the success of intrauterine insemination. *Human Reproduction*. 2004 Sep;19(9):2060-5. PubMed PMID: 15243004.
181. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Falk RJ, Peterson EP, et al. Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertility and Sterility*. 1998 Aug;70(2):207-13. PubMed PMID: 9696208.
182. Dickey RP, Olar TT, Taylor SN, Curole DN, Rye PH. Sequential clomiphene citrate and human menopausal gonadotrophin for ovulation induction: comparison to clomiphene citrate alone and human menopausal gonadotrophin alone. *Human Reproduction*. 1993 Jan;8(1):56-9. PubMed PMID: 8458927.
183. Bayram N vWM, van der Veen F. FSH recombinante versus gonadotropinas urinarias o FSH recombinante para la inducción de la ovulación en la subfertilidad asociada a síndrome de ovario poliquístico. [Internet]. *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4 Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
184. Cantineau AEP, Cohlen BJ, Heineman MJ. Protocolos de estimulación ovárica (antiestrógenos, gonadotropinas con y sin agonistas / antagonistas de GnRH) para la inseminación intrauterina (IIU) en mujeres con subfertilidad. [Internet]. *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford. Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
185. Gonadotrofina urinaria versus recombinante para la estimulación ovárica en los ciclos de tecnología reproductiva asistida. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011. Issue 2. Art. No.: CD005354. DOI: 10.1002/14651858.CD005354.

Anexo A: Referencias Bibliográficas

186. Smith KL, Grow DR, Wiczak HP, O'Shea DL, Arny M. Does catheter type effect pregnancy rate in intrauterine insemination cycles? *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2002 Feb;19(2):49-52. PubMed PMID: 11958504.
187. Lavie O, Margalioth EJ, Geva-Eldar T, Ben-Chetrit A. Ultrasonographic endometrial changes after intrauterine insemination: a comparison of two catheters. *Fertility and Sterility*. 1997 Oct;68(4):731-4. PubMed PMID: 9341621.
188. Miller PB, Acres ML, Proctor JG, Higdon HL, 3rd, Boone WR. Flexible versus rigid intrauterine insemination catheters: a prospective, randomized, controlled study. *Fertility and Sterility*. 2005 May;83(5):1544-6. PubMed PMID: 15866596.
189. Van der Poel N FC, Abou-Setta A, Benschop L, Heineman M. . Catéteres blandos versus rígidos para la inseminación intrauterina. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010 Issue 11 Art No: CD006225 DOI: 101002/14651858CD006225.
190. Plosker SM, Jacobson W, Amato P. Predicting and optimizing success in an intra-uterine insemination programme. *Human Reproduction*. 1994 Nov;9(11):2014-21. PubMed PMID: 7868666.
191. Aboulghar M, Mansour R, Serour G, Abdrazek A, Amin Y, Rhodes C. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of unexplained infertility should be limited to a maximum of three trials. *Fertility and Sterility*. 2001 Jan;75(1):88-91. PubMed PMID: 11163821.
192. Haagen EC, Nelen WL, Adang EM, Grol RP, Hermens RP, Kremer JA. Guideline adherence is worth the effort: a cost-effectiveness analysis in intrauterine insemination care. *Human Reproduction*. 2013 Feb;28(2):357-66. PubMed PMID: 23202990.
193. de Mouzon J, Goossens V, Bhattacharya S, Castilla JA, Ferraretti AP, Korsak V, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2006: results generated from European registers by ESHRE. *Human Reproduction*. 2010 Aug;25(8):1851-62. PubMed PMID: 20570973.
194. Luceño Maestre F. Validez y utilidad del Registro de la SEF de Técnicas de Reproducción asistida. Tesis Doctoral: Universidad de Granada; 2010.
195. Liao AW, Heath V, Kametas N, Spencer K, Nicolaides KH. First-trimester screening for trisomy 21 in singleton pregnancies achieved by assisted reproduction. *Human Reproduction*. 2001 Jul;16(7):1501-4. PubMed PMID: 11425838.
196. Gjerris AC, Loft A, Pinborg A, Christiansen M, Tabor A. First-trimester screening markers are altered in pregnancies conceived after IVF/ICSI. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2009 Jan;33(1):8-17. PubMed PMID: 19115229.
197. Engels MA, Kooij M, Schats R, Twisk JW, Blankenstein MA, van Vugt JM. First-trimester serum marker distribution in singleton pregnancies conceived with assisted reproduction. *Prenatal diagnosis*. 2010 Apr;30(4):372-7. PubMed PMID: 20225232.

198. Amor DJ, Xu JX, Halliday JL, Francis I, Healy DL, Breheny S, et al. Pregnancies conceived using assisted reproductive technologies (ART) have low levels of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) leading to a high rate of false-positive results in first trimester screening for Down syndrome. *Human Reproduction*. 2009 Jun;24(6):1330-8. PubMed PMID: 19246467.
199. Wojdemann KR, Larsen SO, Shalmi A, Sundberg K, Christiansen M, Tabor A. First trimester screening for Down syndrome and assisted reproduction: no basis for concern. *Prenatal diagnosis*. 2001 Jul;21(7):563-5. PubMed PMID: 11494292.
200. Hsu TY, Ou CY, Hsu JJ, Kung FT, Chang SY, Soong YK. Maternal serum screening for down syndrome in pregnancies conceived by intra-uterine insemination. *Prenatal diagnosis*. 1999 Nov;19(11):1012-4. PubMed PMID: 10589050.
201. Lai TH, Chen SC, Tsai MS, Lee FK, Wei CF. First-trimester screening for Down syndrome in singleton pregnancies achieved by intrauterine insemination. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2003 Aug;20(8):327-31. PubMed PMID: 12948096. Epub 2003/09/02. eng.
202. Lambert-Messerlian G, Dugoff L, Vidaver J, Canick JA, Malone FD, Ball RH, et al. First- and second-trimester Down syndrome screening markers in pregnancies achieved through assisted reproductive technologies (ART): a FASTER trial study. *Prenatal diagnosis*. 2006 Aug;26(8):672-8. PubMed PMID: 16764012.
203. Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, Keirse MJ. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2004 Jan 31;328(7434):261. PubMed PMID: 14742347. Pubmed Central PMCID: 324454.
204. Ombelet W, Martens G, De Sutter P, Gerris J, Bosmans E, Ruysinck G, et al. Perinatal outcome of 12,021 singleton and 3108 twin births after non-IVF-assisted reproduction: a cohort study. *Human Reproduction*. 2006 Apr;21(4):1025-32. PubMed PMID: 16339165.
205. Klemetti R, Gissler M, Sevon T, Koivurova S, Ritvanen A, Hemminki E. Children born after assisted fertilization have an increased rate of major congenital anomalies. *Fertility and Sterility*. 2005 Nov;84(5):1300-7. PubMed PMID: 16275218.
206. Hansen M, Bower C, Milne E, de Klerk N, Kurinczuk JJ. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects--a systematic review. *Human Reproduction*. 2005 Feb;20(2):328-38. PubMed PMID: 15567881.
207. Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S, Maheshwari A. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*. 2012 Sep-Oct;18(5):485-503. PubMed PMID: 22611174.
208. Szymanska M, Horosz E, Szymusik I, Bomba-Opon D, Wielgos M. Gestational diabetes in IVF and spontaneous pregnancies. *Neuro endocrinology letters*. 2011;32(6):885-8. PubMed PMID: 22286793.

Anexo A: Referencias Bibliográficas

209. Rogoza A, Krolikowska B, Wydra D, Emerich J. Hypertension in pregnancy, which resulted from intrauterine insemination. *Ginekologia polska*. 1998 Dec;69(12):1071-6. PubMed PMID: 10224779.
210. Kyrou D, Kolibianakis EM, Devroey P, Fatemi HM. Is the use of donor sperm associated with a higher incidence of preeclampsia in women who achieve pregnancy after intrauterine insemination? *Fertility and Sterility*. 2010 Mar 1;93(4):1124-7. PubMed PMID: 19232411.
211. Calhoun KC, Barnhart KT, Elovitz MA, Srinivas SK. Evaluating the Association between Assisted Conception and the Severity of Preeclampsia. *ISRN Obstetrics and Gynecology*; 2011:928592. PubMed PMID: 22111023. Pubmed Central PMCID: 3205651.
212. Nuojua-Huttunen S, Gissler M, Martikainen H, Tuomivaara L. Obstetric and perinatal outcome of pregnancies after intrauterine insemination. *Human Reproduction*. 1999 Aug;14(8):2110-5. PubMed PMID: 10438435.
213. Wang JX, Norman RJ, Kristiansson P. The effect of various infertility treatments on the risk of preterm birth. *Human Reproduction*. 2002 Apr;17(4):945-9. PubMed PMID: 11925387.
214. Gaudoin M, Dobbie R, Finlayson A, Chalmers J, Cameron IT, Fleming R. Ovulation induction/intrauterine insemination in infertile couples is associated with low-birth-weight infants. *American journal of Obstetrics and Gynecology*. 2003 Mar;188(3):611-6. PubMed PMID: 12634629.

**ANEXO B: NIVELES DE EVIDENCIA Y
GRADOS DE RECOMENDACIÓN**

Clasificación de las recomendaciones en función del nivel de evidencia disponible	
Ia	La evidencia científica procede a partir de meta-análisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados.
Ib	La evidencia científica procede de al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado.
IIa	La evidencia científica procede de al menos un estudio prospectivo controlado, bien diseñado y sin aleatorizar.
IIb	La evidencia científica procede de al menos un estudio casi experimental, bien diseñado.
III	La evidencia científica procede de estudios descriptivos no experimentales, bien diseñados como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles.
IV	La evidencia científica procede de documentos u opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio.

GRADOS DE RECOMENDACIÓN	
A	Existe buena evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación. (Recoge los niveles de evidencia científica Ia y Ib)
B	Existe moderada evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación (Recoge los niveles de evidencia científica IIa, IIb y III)
C	La recomendación se basa en la opinión de expertos o en un panel de consenso. (Recoge el nivel de evidencia IV)

ANEXO C:

BASES DE DATOS

Anexo C: Bases de datos

	EDAD	Nacimiento	TIPO	CAUSA	TIEMPO	Fecha	REM	CICLO	Farmaco	CATÉTER	Resultado	aborto	mca	gemelar
1	26	13.08.83	PRIMARIA	SOP/ANOVULACIÓN	4,0	01.03.10	11,25	1,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
2	26	28.08.83	PRIMARIA	SOP/ANOVULACIÓN	2,0	28.06.10	5,20	1,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
3	27	01.12.81	PRIMARIA	SOP/ANOVULACIÓN	2,0	16.11.09	15,00	1,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
4	27	19.05.83	PRIMARIA	EOD	5,0	13.10.10	26,25	1,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
5	27	29.12.84	PRIMARIA	SOP/ANOVULACIÓN	4,0	02.04.12	28,50	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
6	28	04.09.82	PRIMARIA	FACTOR MASCULIN	3,0	09.05.11	12,25	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
7	28	22.12.82	PRIMARIA	SOP/ANOVULACIÓN	2,0	18.11.11	31,80	1,00	Menopur	Memoria	embarazo	si	no	Si
8	28	09.01.83	PRIMARIA	EOD	2,0	02.03.11	10,50	1,00	Menopur	Flexible	embarazo	no	si	No
9	28	22.03.83	PRIMARIA	EOD	4,0	10.02.12	22,25	1,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
10	29	22.08.80	PRIMARIA	FACTOR MASCULIN	2,0	03.11.09	2,50	1,00	Puregón	Flexible	embarazo	no	si	No
11	29	28.12.80	PRIMARIA	EOD	2,0	02.08.10	8,00	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
12	29	16.01.82	PRIMARIA	SOP/ANOVULACIÓN	2,0	18.05.11	36,00	1,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
13	29	24.01.82	PRIMARIA	SOP/ANOVULACIÓN	3,0	11.05.11	4,90	1,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
14	29	01.05.82	PRIMARIA	SOP/ANOVULACIÓN	1,0	09.03.12	1,90	1,00	Puregón	Flexible	embarazo	no	si	No
15	29	08.05.82	PRIMARIA	EOD	2,5	17.06.11	4,50	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
16	29	27.07.82	SECUNDA	FACTOR MASCULIN	4,0	17.10.11	17,00	1,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
17	29	28.04.83	PRIMARIA	FACTOR MASCULIN	4,0	27.06.12	4,50	1,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
18	30	11.01.79	PRIMARIA	FACTOR MASCULIN	2,0	15.07.09	,35	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
19	30	04.05.79	PRIMARIA	SOP/ANOVULACIÓN	1,5	28.01.10	24,00	1,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
20	30	28.07.79	PRIMARIA	EOD	3,0	11.11.09	10,00	1,00	Puregón	Flexible	embarazo	no	si	No
21	30	09.02.80	PRIMARIA	ENDOMETRIOSIS	2,0	02.11.10	1,65	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
22	30	13.03.80	PRIMARIA	SOP/ANOVULACIÓN	2,5	30.12.10	22,50	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
23	30	17.06.80	PRIMARIA	FACTOR MASCULIN	3,0	08.06.11	15,00	1,00	Gonal	Memoria	No embarazo	.	.	.
24	30	26.09.80	PRIMARIA	EOD	1,5	16.06.11	,00	1,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
25	30	20.02.81	PRIMARIA	FACTOR MASCULIN	1,0	25.04.11	3,12	1,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
26	31	02.12.77	PRIMARIA	SOP/ANOVULACIÓN	2,5	26.10.09	31,50	1,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
27	31	07.07.78	PRIMARIA	EOD	2,5	30.06.10	14,00	1,00	Gonal	Flexible	embarazo	no	si	Si
28	31	19.08.78	PRIMARIA	EOD	2,5	09.06.10	24,50	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
29	31	01.01.79	PRIMARIA	EOD	2,0	14.06.10	36,00	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
30	31	03.02.79	PRIMARIA	FACTOR TUBÁRICO	2,0	15.11.10	26,00	1,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
31	31	05.05.79	PRIMARIA	SOP/ANOVULACIÓN	2,5	12.07.10	17,50	1,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
32	31	14.09.79	PRIMARIA	FACTOR TUBÁRICO	2,0	16.12.10	17,42	1,00	Omifin	Flexible	No embarazo	.	.	.
33	31	05.10.79	PRIMARIA	MIXTO	1,5	14.02.11	10,14	1,00	Puregón	Flexible	embarazo	no	si	No
34	31	24.11.79	PRIMARIA	SOP/ANOVULACIÓN	1,5	30.12.10	40,50	1,00	Gonal	Flexible	embarazo	no	si	No
35	31	09.12.79	PRIMARIA	EOD	2,0	28.11.11	20,50	1,00	Puregón	Flexible	embarazo	no	si	No
36	31	27.02.80	PRIMARIA	FACTOR MASCULIN	2,0	15.02.12	3,56	1,00	Puregón	Memoria	No embarazo	.	.	.
37	31	10.05.80	PRIMARIA	SOP/ANOVULACIÓN	1,5	31.10.11	13,12	1,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
38	31	28.06.80	PRIMARIA	FACTOR MASCULIN	3,0	23.12.11	8,25	1,00	Gonal	Memoria	No embarazo	.	.	.
39	31	21.08.80	PRIMARIA	EOD	2,0	25.06.12	7,87	1,00	Puregón	Memoria	embarazo	no	si	Si
40	31	25.08.80	PRIMARIA	EOD	2,0	13.10.11	25,50	1,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
41	32	04.11.76	PRIMARIA	FACTOR TUBÁRICO	1,5	26.10.09	30,00	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
42	32	08.11.76	PRIMARIA	EOD	1,5	01.07.09	40,00	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
43	32	27.05.77	PRIMARIA	ENDOMETRIOSIS	2,0	19.02.10	20,00	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
44	32	10.07.77	PRIMARIA	SOP/ANOVULACIÓN	3,0	12.11.09	14,00	1,00	Puregón	Flexible	embarazo	no	si	No
45	32	24.07.77	PRIMARIA	EOD	2,5	22.10.09	21,00	1,00	Puregón	Flexible	embarazo	no	si	No

Anexo C: Bases de datos

	EDAD	Nacimiento	TIPO	CAUSA	TIEMPO	Fecha	REM	CICLO	Farmaco	CATÉTER	Resultado	aborto	mca	gemelar
46	32	25.07.77	PRIMARIA	FACTOR TUBÁRICO	2,0	06.10.09	40,00	1,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
47	32	16.03.78	PRIMARIA	EOD	2,0	08.10.10	40,00	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
48	32	15.04.78	SECUNDA	FACTOR TUBÁRICO	3,0	27.10.10	30,00	1,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
49	32	24.04.78	PRIMARIA	EOD	10,0	07.01.11	10,50	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
50	32	26.06.78	SECUNDA	EOD	1,0	06.06.11	31,50	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
51	32	27.06.78	PRIMARIA	EOD	2,0	28.03.11	18,00	1,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
52	32	04.07.78	PRIMARIA	ENDOMETRIOSIS	2,0	27.05.11	27,00	1,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
53	32	30.07.78	PRIMARIA	FACTOR TUBÁRICO	3,0	27.05.11	12,50	1,00	Omfín + M	Flexible	No embarazo	.	.	.
54	32	28.09.78	PRIMARIA	EOD	4,0	05.11.10	14,00	1,00	Gonal	Memoria	No embarazo	.	.	.
55	32	13.11.78	PRIMARIA	ENDOMETRIOSIS	3,0	21.02.11	29,25	1,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
56	32	14.03.79	PRIMARIA	SOP/ANOVULACIÓN	2,0	14.11.11	33,70	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
57	32	11.04.79	PRIMARIA	EOD	2,0	19.08.11	12,70	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
58	32	01.06.79	PRIMARIA	EOD	1,0	28.10.11	8,50	1,00	Menopur	Memoria	No embarazo	.	.	.
59	32	25.07.79	PRIMARIA	EOD	2,0	15.12.11	10,25	1,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
60	32	13.08.79	PRIMARIA	FACTOR TUBÁRICO	3,0	08.02.12	24,38	1,00	Puregón	Flexible	embarazo	no	si	No
61	32	26.09.79	PRIMARIA	EOD	1,0	14.02.12	20,25	1,00	Puregón	Memoria	No embarazo	.	.	.
62	32	01.12.79	PRIMARIA	FACTOR MASCULIN	2,0	29.06.12	8,00	1,00	Puregón	Memoria	No embarazo	.	.	.
63	33	24.07.76	PRIMARIA	ENDOMETRIOSIS	2,0	28.01.10	12,00	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
64	33	29.07.76	SECUNDA	EOD	3,0	30.09.09	24,00	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
65	33	18.08.76	PRIMARIA	MIXTO	1,5	11.12.09	15,00	1,00	Menopur	Memoria	No embarazo	.	.	.
66	33	05.09.76	PRIMARIA	FACTOR MASCULIN	2,0	15.10.09	1,75	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
67	33	12.09.76	PRIMARIA	SOP/ANOVULACIÓN	2,0	27.01.10	8,40	1,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
68	33	22.09.76	PRIMARIA	FACTOR TUBÁRICO	2,0	25.01.10	34,00	1,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
69	33	26.10.76	PRIMARIA	EOD	3,0	11.12.09	9,00	1,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
70	33	08.11.76	PRIMARIA	FACTOR ANATÓMIC	4,0	04.11.10	10,50	1,00	Menopur	Memoria	No embarazo	.	.	.
71	33	20.11.76	PRIMARIA	EOD	2,0	11.06.10	38,20	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
72	33	17.12.76	PRIMARIA	EOD	2,0	28.04.10	35,50	1,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
73	33	12.02.77	SECUNDA	EOD	1,0	22.03.10	5,00	1,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
74	33	22.07.77	PRIMARIA	SOP/ANOVULACIÓN	2,5	04.04.11	24,38	1,00	Gonal	Flexible	embarazo	no	si	No
75	33	27.10.77	PRIMARIA	EOD	2,5	12.05.11	36,00	1,00	Puregón	Flexible	embarazo	no	si	Si
76	33	23.02.78	PRIMARIA	FACTOR MASCULIN	2,0	11.01.12	4,00	1,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
77	33	08.05.78	PRIMARIA	SOP/ANOVULACIÓN	2,0	31.08.11	45,00	1,00	Puregón	Flexible	embarazo	no	si	No
78	33	31.05.78	PRIMARIA	EOD	1,5	12.08.11	31,00	1,00	Puregón	Flexible	embarazo	no	si	No
79	33	22.09.78	PRIMARIA	EOD	2,0	25.01.12	6,50	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
80	33	19.10.78	SECUNDA	EOD	3,0	25.11.11	10,50	1,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
81	33	07.11.78	PRIMARIA	EOD	3,0	18.06.12	3,50	1,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
82	34	09.08.74	PRIMARIA	FACTOR ANATÓMIC	2,0	16.07.09	5,00	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
83	34	06.10.74	PRIMARIA	EOD	2,0	01.07.09	35,00	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
84	34	17.05.75	PRIMARIA	FACTOR ANATÓMIC	2,5	27.01.10	31,50	1,00	Gonal	Flexible	embarazo	si	no	No
85	34	17.05.75	PRIMARIA	MIXTO	1,0	18.03.10	8,75	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
86	34	15.07.75	PRIMARIA	EOD	3,0	15.10.09	8,00	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
87	34	28.07.75	PRIMARIA	FACTOR MASCULIN	1,5	28.01.10	1,90	1,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
88	34	22.11.75	PRIMARIA	SOP/ANOVULACIÓN	3,0	17.05.10	17,50	1,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
89	34	12.01.76	PRIMARIA	EOD	2,0	27.09.10	13,50	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
90	34	23.01.76	PRIMARIA	SOP/ANOVULACIÓN	2,0	04.10.10	44,00	1,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.

Anexo C: Bases de datos

	EDAD	Nacimiento	TIPO	CAUSA	TIEMPO	Fecha	REM	CICLO	Farmaco	CATÉTER	Resultado	aborto	mca	gemelar
91	34	27.04.76	PRIMARIA	FACTOR MASCULIN	3,0	02.08.10	12,00	1,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
92	34	13.07.76	PRIMARIA	ENDOMETRIOSIS	2,5	24.01.11	12,00	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
93	34	19.07.76	PRIMARIA	EOD	2,0	18.05.11	20,00	1,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
94	34	17.09.76	PRIMARIA	EOD	3,0	09.03.11	31,50	1,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
95	34	27.10.76	PRIMARIA	FACTOR MASCULIN	5,0	24.10.11	8,50	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
96	34	16.11.76	PRIMARIA	SOP/ANOVULACIÓN	2,0	13.12.10	27,00	1,00	Puregón	Memoria	No embarazo	.	.	.
97	34	20.02.77	SECUNDA	EOD	3,0	01.04.11	15,94	1,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
98	34	16.05.77	SECUNDA	FACTOR MASCULIN	2,0	23.03.11	40,50	1,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
99	34	02.06.77	PRIMARIA	MIXTO	2,0	27.12.11	17,50	1,00	Puregón	Memoria	No embarazo	.	.	.
100	34	12.07.77	PRIMARIA	EOD	1,5	15.03.12	15,00	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
101	34	21.07.77	PRIMARIA	FACTOR TUBÁRICO	5,0	27.09.11	31,88	1,00	Menopur	Memoria	No embarazo	.	.	.
102	35	22.10.73	PRIMARIA	EOD	3,0	23.09.09	33,75	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
103	35	05.11.73	PRIMARIA	MIXTO	4,0	03.11.09	2,40	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
104	35	31.03.74	PRIMARIA	MIXTO	1,5	15.10.09	11,25	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
105	35	09.04.74	PRIMARIA	EOD	2,5	08.10.09	40,50	1,00	Puregón	Flexible	embarazo	no	si	Si
106	35	28.04.74	SECUNDA	EOD	2,0	19.10.09	19,00	1,00	Puregón	Flexible	embarazo	si	no	No
107	35	11.05.74	SECUNDA	EOD	1,5	19.02.10	30,00	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
108	35	21.07.74	PRIMARIA	SOP/ANOVULACIÓN	2,0	18.06.10	28,00	1,00	Puregón	Flexible	embarazo	no	si	Si
109	35	20.10.74	PRIMARIA	MIXTO	2,5	26.10.09	24,00	1,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
110	35	08.01.75	SECUNDA	SOP/ANOVULACIÓN	2,0	04.11.10	22,50	1,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
111	35	12.03.75	PRIMARIA	EOD	2,0	24.06.10	12,50	1,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
112	35	12.03.75	PRIMARIA	FOO	3,0	10.11.10	6,56	1,00	Gonal	Memoria	embarazo	no	si	No
113	35	12.06.75	PRIMARIA	FACTOR ANATÓMIC	3,0	23.06.10	7,50	1,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
114	35	18.07.75	PRIMARIA	EOD	2,5	19.07.10	43,80	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
115	35	19.08.75	PRIMARIA	SOP/ANOVULACIÓN	2,0	08.06.11	28,50	1,00	Menopur	Memoria	No embarazo	.	.	.
116	35	10.11.75	SECUNDA	EOD	2,5	16.03.11	31,00	1,00	Puregón	Flexible	embarazo	no	si	No
117	35	30.11.75	PRIMARIA	FACTOR TUBÁRICO	3,0	25.03.11	33,75	1,00	Omifin + M	Flexible	No embarazo	.	.	.
118	35	03.01.76	PRIMARIA	EOD	1,5	26.10.11	17,40	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
119	35	14.02.76	PRIMARIA	FACTOR MASCULIN	1,5	03.02.12	19,12	1,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
120	35	09.03.76	PRIMARIA	EOD	1,0	20.10.11	31,50	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
121	35	15.03.76	PRIMARIA	FACTOR MASCULIN	2,0	13.02.12	6,73	1,00	Omifin	Flexible	No embarazo	.	.	.
122	35	16.03.76	SECUNDA	FACTOR MASCULIN	3,0	27.09.10	19,12	1,00	Gonal	Memoria	No embarazo	.	.	.
123	35	27.03.76	PRIMARIA	SOP/ANOVULACIÓN	2,0	05.01.12	2,25	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
124	35	31.03.76	PRIMARIA	FACTOR TUBÁRICO	2,5	06.05.11	31,50	1,00	Omifin + M	Flexible	No embarazo	.	.	.
125	35	05.04.76	PRIMARIA	EOD	1,5	06.02.12	7,00	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
126	35	05.04.76	SECUNDA	SOP/ANOVULACIÓN	2,5	14.03.12	5,00	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
127	35	10.04.76	PRIMARIA	MIXTO	4,0	20.07.11	3,00	1,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
128	35	12.07.76	PRIMARIA	EOD	1,5	05.03.12	17,50	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
129	35	15.09.76	PRIMARIA	FACTOR MASCULIN	2,5	23.01.12	14,25	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
130	35	04.02.77	PRIMARIA	EOD	1,0	23.03.12	22,50	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
131	35	09.02.77	PRIMARIA	EOD	2,5	09.02.12	27,00	1,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
132	35	20.02.77	PRIMARIA	EOD	1,5	09.03.12	8,00	1,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
133	36	29.05.73	PRIMARIA	SOP/ANOVULACIÓN	1,5	17.11.09	9,00	1,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.

Anexo C: Bases de datos

	EDAD	Nacimiento	TIPO	CAUSA	TIEMPO	Fecha	REM	CICLO	Farmaco	CATÉTER	Resultado	aborto	rnca	gemelar
133	36	29.05.73	PRIMARIA	SOP/ANOVULACIÓN	1,5	17.11.09	9,00	1,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
134	36	15.08.73	PRIMARIA	EOD	4,0	30.11.09	23,00	1,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
135	36	18.08.73	PRIMARIA	FACTOR TUBÁRICO	2,5	12.02.10	36,00	1,00	Gonal	Memoria	No embarazo	.	.	.
136	36	20.10.73	SECUNDA	EOD	3,0	26.08.10	13,00	1,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
137	36	09.01.74	SECUNDA	EOD	2,5	03.09.10	20,00	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
138	36	16.01.74	PRIMARIA	FACTOR TUBÁRICO	2,0	23.11.10	29,00	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
139	36	25.07.74	SECUNDA	SOP/ANOVULACIÓN	2,0	18.04.11	29,25	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
140	36	01.08.74	PRIMARIA	FACTOR TUBÁRICO	1,5	09.05.11	11,00	1,00	Omifin + M	Flexible	No embarazo	.	.	.
141	36	07.09.74	PRIMARIA	FACTOR TUBÁRICO	3,0	20.05.11	2,76	1,00	Omifin + M	Memoria	No embarazo	.	.	.
142	36	16.10.74	PRIMARIA	EOD	2,5	23.03.11	16,50	1,00	Gonal	Flexible	embarazo	no	si	No
143	36	12.11.74	PRIMARIA	EOD	4,0	07.12.10	30,00	1,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
144	36	16.11.74	PRIMARIA	EOD	2,0	02.08.11	6,38	1,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
145	36	17.11.74	SECUNDA	SOP/ANOVULACIÓN	3,0	10.03.11	7,50	1,00	Gonal	Flexible	embarazo	.	.	.
146	36	11.12.74	PRIMARIA	EOD	2,0	13.09.10	4,50	1,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
147	36	23.12.74	PRIMARIA	FACTOR TUBÁRICO	3,0	28.11.11	20,25	1,00	Omifin + M	Flexible	No embarazo	.	.	.
148	36	10.01.75	PRIMARIA	EOD	2,5	05.09.11	8,44	1,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
149	36	17.01.75	PRIMARIA	FACTOR MASCULIN	1,0	10.10.11	13,50	1,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
150	36	21.01.75	PRIMARIA	FACTOR MASCULIN	1,0	15.12.11	16,00	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
151	36	16.03.75	PRIMARIA	SOP/ANOVULACIÓN	3,0	22.08.11	16,00	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
152	36	05.04.75	SECUNDA	EOD	2,0	08.08.11	9,35	1,00	Menopur	Flexible	embarazo	no	si	No
153	36	24.04.75	PRIMARIA	SOP/ANOVULACIÓN	1,0	20.07.11	42,75	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
154	36	28.06.75	SECUNDA	EOD	1,0	01.03.12	9,75	1,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
155	36	10.07.75	PRIMARIA	SOP/ANOVULACIÓN	1,0	23.11.11	38,25	1,00	Menopur	Memoria	No embarazo	.	.	.
156	36	01.08.75	PRIMARIA	FACTOR ANATÓMIC	3,0	18.04.12	8,00	1,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
157	36	06.08.75	PRIMARIA	EOD	1,0	30.11.11	14,88	1,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
158	36	05.12.75	PRIMARIA	EOD	2,0	19.12.11	10,50	1,00	Menopur	Flexible	embarazo	no	si	No
159	36	24.02.76	SECUNDA	FACTOR MASCULIN	5,0	24.02.12	48,00	1,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
160	37	22.04.72	SECUNDA	EOD	2,0	26.06.09	35,00	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
161	37	25.04.72	PRIMARIA	EOD	2,0	11.12.09	33,00	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
162	37	08.05.72	PRIMARIA	SOP/ANOVULACIÓN	2,0	18.02.10	36,00	1,00	Menopur	Flexible	embarazo	no	si	No
163	37	29.06.72	PRIMARIA	EOD	7,0	08.07.09	25,50	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
164	37	25.12.72	PRIMARIA	EOD	3,5	16.03.10	28,00	1,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
165	37	10.01.73	PRIMARIA	FACTOR TUBÁRICO	2,0	07.12.10	3,05	1,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
166	37	08.03.73	PRIMARIA	EOD	3,0	30.06.10	10,00	1,00	Puregón	Flexible	embarazo	si	no	No
167	37	14.03.73	PRIMARIA	EOD	2,0	01.07.10	40,50	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
168	37	05.04.73	SECUNDA	ENDOMETRIOSIS	2,5	02.08.10	12,00	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
169	37	30.04.73	SECUNDA	EOD	3,0	24.03.11	21,00	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
170	37	30.05.73	PRIMARIA	FACTOR ANATÓMIC	7,0	09.12.10	15,00	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
171	37	01.06.73	SECUNDA	FACTOR MASCULIN	3,5	30.03.11	19,50	1,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
172	37	11.08.73	SECUNDA	MIXTO	1,0	30.06.11	40,50	1,00	Puregón	Flexible	embarazo	no	si	No
173	37	22.10.73	PRIMARIA	EOD	2,0	20.06.11	10,62	1,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
174	37	27.02.74	SECUNDA	EOD	1,0	24.08.11	5,68	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
175	37	04.03.74	PRIMARIA	FACTOR TUBÁRICO	2,0	12.12.11	33,75	1,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
176	37	15.03.74	PRIMARIA	SOP/ANOVULACIÓN	1,5	01.04.11	12,75	1,00	Puregón	Flexible	embarazo	si	no	No
177	37	24.03.74	PRIMARIA	FACTOR MASCULIN	1,5	07.11.11	13,75	1,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.

Anexo C: Bases de datos

	EDAD	Nacimiento	TIPO	CAUSA	TIEMPO	Fecha	REM	CICLO	Farmaco	CATÉTER	Resultado	aborto	mca	gemelar
178	37	27.03.74	PRIMARIA	SOP/ANOVULACIÓN	5,0	18.10.11	7,50	1,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
179	37	04.04.74	PRIMARIA	MIXTO	2,0	10.10.11	31,88	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
180	37	06.05.74	PRIMARIA	SOP/ANOVULACIÓN	2,0	05.03.12	9,00	1,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
181	37	07.06.74	PRIMARIA	EOD	2,0	07.12.11	5,62	1,00	Puregón	Flexible	embarazo	si	no	Si
182	37	10.06.74	PRIMARIA	SOP/ANOVULACIÓN	2,0	12.12.11	8,00	1,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
183	37	11.07.74	PRIMARIA	EOD	2,0	14.06.12	20,00	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
184	37	10.09.74	PRIMARIA	EOD	1,5	01.06.12	10,62	1,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
185	37	27.12.74	PRIMARIA	SOP/ANOVULACIÓN	2,0	04.06.12	15,00	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
186	38	07.12.71	SECUNDA	SOP/ANOVULACIÓN	2,0	29.10.10	6,00	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
187	38	14.02.72	SECUNDA	ENDOMETRIOSIS	6,0	15.11.10	20,00	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
188	38	16.07.72	PRIMARIA	MIXTO	4,0	11.02.11	19,25	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
189	38	03.11.72	PRIMARIA	FACTOR TUBÁRICO	2,0	02.02.11	42,75	1,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
190	38	17.12.72	SECUNDA	EOD	4,0	20.04.11	24,00	1,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
191	38	04.02.73	PRIMARIA	EOD	2,0	07.02.11	7,40	1,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
192	38	25.04.73	PRIMARIA	FACTOR TUBARICO	2,0	14.07.11	10,50	1,00	Puregón	Memoria	No embarazo	.	.	.
193	38	25.04.73	PRIMARIA	FACTOR TUBÁRICO	3,0	14.07.11	10,00	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
194	38	13.05.73	PRIMARIA	BAJA RESERVA OVA	2,0	13.02.12	17,00	1,00	Menopur	Memoria	No embarazo	.	.	.
195	38	26.06.73	PRIMARIA	EOD	2,0	14.11.11	11,69	1,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
196	38	25.09.73	SECUNDA	SOP/ANOVULACIÓN	1,5	25.10.11	2,00	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
197	39	04.04.71	SECUNDA	EOD	3,0	03.09.10	18,00	1,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
198	39	11.04.71	PRIMARIA	SOP/ANOVULACIÓN	2,0	31.01.11	19,50	1,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
199	39	27.04.71	PRIMARIA	EOD	1,5	03.10.10	40,50	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
200	39	21.06.71	SECUNDA	EOD	1,0	02.06.11	25,00	1,00	Puregón	Flexible	embarazo	no	si	No
201	39	03.12.71	PRIMARIA	EOD	3,0	07.12.10	12,00	1,00	Puregón	Memoria	No embarazo	.	.	.
202	39	23.03.72	PRIMARIA	BAJA RESERVA OVA	2,0	11.05.11	31,50	1,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
203	39	06.06.72	SECUNDA	MIXTO	1,5	25.04.12	8,12	1,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
204	26	13.08.83	1	1	4,0	05.04.10	15,00	2,00	Gonal	Flexible	embarazo	no	si	No
205	26	28.08.83	1	1	2,0	25.08.10	5,50	2,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
206	27	19.05.83	1	1	4,0	09.12.10	12,25	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
207	27	29.12.84	1	1	4,0	11.06.12	6,37	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
208	28	25.04.73	1	1	2,5	06.09.10	5,62	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
209	28	01.12.81	1	1	2,0	03.02.10	34,00	2,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
210	28	04.09.82	1	1	3,0	07.06.11	2,50	2,00	Puregón	Flexible	embarazo	no	si	No
211	28	22.03.83	1	1	4,0	07.03.12	11,00	2,00	Gonal	Flexible	embarazo	no	si	No
212	28	19.05.83	1	1	5,0	22.06.11	18,50	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
213	29	28.12.80	1	1	2,0	27.08.10	30,00	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
214	29	16.01.82	1	1	2,0	11.07.11	23,75	2,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
215	29	24.01.82	1	1	3,0	08.06.11	10,50	2,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
216	29	08.05.82	1	1	2,5	11.07.11	2,70	2,00	Puregón	Memoria	No embarazo	.	.	.
217	30	04.05.79	1	1	1,5	26.02.10	30,00	2,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
218	30	09.02.80	1	1	2,0	07.12.10	4,00	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
219	30	09.02.80	PRIMARIA	MIXTO	2,5	01.02.11	11,20	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
220	30	26.09.80	1	1	1,5	14.07.11	2,40	2,00	Gonal	Flexible	embarazo	no	si	No
221	30	28.12.80	1	1	2,0	28.03.11	21,00	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.

Anexo C: Bases de datos

	EDAD	Nacimiento	TIPO	CAUSA	TIEMPO	Fecha	REM	CICLO	Farmaco	CATÉTER	Resultado	aborto	mca	gemelar
221	30	28.12.80	1	1	2,0	28.03.11	21,00	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
222	30	20.02.81	1	1	1,0	23.05.11	5,00	2,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
223	31	02.12.77	1	1	2,5	23.11.09	28,00	2,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
224	31	19.08.78	1	1	2,5	30.07.10	18,75	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
225	31	01.01.79	1	1	2,0	24.09.10	28,00	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
226	31	03.02.79	1	1	2,0	17.12.10	24,38	2,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
227	31	05.05.79	PRIMARIA	SOP/ANOVULACIÓN	2,5	14.01.11	21,19	2,00	Gonal	Flexible	embarazo	no	si	No
228	31	30.06.79	PRIMARIA	FACTOR TUBÁRICO	2,0	28.02.11	12,00	2,00	Omifin + M	Flexible	embarazo	no	si	No
229	31	13.03.80	PRIMARIA	SOP/ANOVULACIÓN	2,5	15.04.11	24,75	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
230	31	13.03.80	1	1	2,5	03.08.11	5,62	2,00	Puregón	Memoria	No embarazo	.	.	.
231	31	10.05.80	PRIMARIA	SOP/ANOVULACIÓN	2,5	31.01.12	12,25	2,00	Menopur	Memoria	No embarazo	.	.	.
232	31	10.05.80	1	1	1,5	02.03.12	13,80	2,00	Menopur	Memoria	No embarazo	.	.	.
233	31	17.06.80	1	1	3,0	06.07.11	3,59	2,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
234	31	28.06.80	PRIMARIA	FACTOR MASCULIN	3,0	23.01.12	11,25	2,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
235	31	25.08.80	1	1	2,0	07.12.11	22,50	2,00	Menopur	Flexible	embarazo	no	si	Si
236	32	27.05.77	1	1	2,0	29.03.10	21,00	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
237	32	25.07.77	1	1	2,0	04.02.10	40,50	2,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
238	32	16.03.78	1	1	2,0	04.11.10	31,00	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
239	32	15.04.78	SECUNDA	FACTOR TUBÁRICO	6,0	11.02.11	20,00	2,00	Gonal	Memoria	No embarazo	.	.	.
240	32	24.04.78	1	1	10,0	03.02.11	10,50	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
241	32	27.06.78	1	1	2,0	17.06.11	38,25	2,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
242	32	28.09.78	1	1	2,0	03.12.10	33,00	2,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
243	32	13.11.78	1	1	3,0	16.03.11	36,00	2,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
244	32	14.03.79	1	1	2,0	09.12.11	13,50	2,00	Puregón	Flexible	embarazo	no	si	No
245	32	11.04.79	1	1	2,0	14.09.11	13,50	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
246	32	01.06.79	1	1	1,0	02.12.11	7,12	2,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
247	32	01.06.79	PRIMARIA	EOD	1,0	25.01.12	8,50	2,00	Gonal	Flexible	embarazo	no	si	No
248	32	26.09.79	1	1	1,0	14.03.12	18,00	2,00	Puregón	Memoria	No embarazo	.	.	.
249	32	27.02.80	1	1	2,0	15.03.12	22,50	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
250	33	24.07.76	1	1	2,0	24.02.10	8,70	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
251	33	29.07.76	1	1	3,0	27.11.09	5,00	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
252	33	18.08.76	1	1	3,0	10.03.10	7,50	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
253	33	05.09.76	1	1	2,0	07.12.09	6,00	2,00	Puregón	Flexible	embarazo	si	no	No
254	33	12.09.76	1	1	2,0	12.04.10	26,50	2,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
255	33	22.09.76	1	1	2,0	24.02.10	30,00	2,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
256	33	26.10.76	1	1	3,0	24.02.10	14,00	2,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
257	33	04.11.76	1	1	1,5	18.11.09	18,00	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
258	33	20.11.76	1	1	2,0	30.09.10	36,00	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
259	33	17.12.76	1	1	2,0	25.06.10	25,00	2,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
260	33	12.02.77	1	1	1,0	14.05.10	30,00	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
261	33	05.03.78	1	1	2,0	20.04.11	36,00	2,00	Omifin	Flexible	No embarazo	.	.	.
262	33	26.06.78	1	1	1,0	04.07.11	5,00	2,00	Puregón	Flexible	embarazo	si	no	No
263	33	04.07.78	1	1	2,0	05.07.11	22,00	2,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
264	33	23.07.78	1	1	2,5	14.11.11	30,00	2,00	Gonal	Flexible	embarazo	no	si	No
265	33	30.07.78	1	1	3,0	18.08.11	12,00	2,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.

Anexo C: Bases de datos

	EDAD	Nacimiento	TIPO	CAUSA	TIEMPO	Fecha	REM	CICLO	Farmaco	CATÉTER	Resultado	aborto	mca	gemelar
266	33	22.09.78	1	1	2,0	16.02.12	10,00	2,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
267	33	19.10.78	SECUNDA	EOD	3,0	14.03.12	10,26	2,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
268	34	17.05.75	1	1	2,5	10.05.10	16,00	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
269	34	15.07.75	1	1	3,0	09.11.09	4,00	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
270	34	28.07.75	1	1	1,5	22.02.10	8,75	2,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
271	34	22.11.75	1	1	3,0	25.06.10	18,00	2,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
272	34	12.01.76	1	1	2,0	27.10.10	22,50	2,00	Puregón	Flexible	embarazo	no	si	No
273	34	23.01.76	1	1	2,0	12.11.10	22,25	2,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
274	34	27.04.76	1	1	3,0	30.08.10	30,00	2,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
275	34	19.07.76	1	1	2,0	13.06.11	3,50	2,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
276	34	17.09.76	1	1	3,0	27.05.11	15,00	2,00	Gonal	Flexible	embarazo	no	si	Si
277	34	26.10.76	1	1	3,0	08.10.10	6,00	2,00	Menopur	Memoria	embarazo	no	si	No
278	34	08.11.76	1	1	4,0	30.12.10	11,20	2,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
279	34	16.11.76	PRIMARIA	SOP/ANOVULACIÓN	2,5	09.02.11	31,50	2,00	Puregón	Memoria	No embarazo	.	.	.
280	34	16.11.76	1	1	2,0	20.05.11	22,50	2,00	Puregón	Memoria	No embarazo	.	.	.
281	34	20.02.77	1	1	3,0	23.05.11	5,00	2,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
282	34	16.05.77	SECUNDA	FACTOR MASCULIN	2,0	20.04.11	36,00	2,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
283	34	02.06.77	PRIMARIA	MIXTO	2,0	16.02.12	14,00	2,00	Puregón	Memoria	No embarazo	.	.	.
284	34	12.07.77	1	1	1,5	24.05.12	16,88	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
285	34	21.07.77	1	1	5,0	05.12.11	22,50	2,00	Menopur	Memoria	No embarazo	.	.	.
286	34	23.02.78	1	1	2,0	02.03.12	8,00	2,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
287	35	31.03.74	1	1	1,5	10.11.09	13,50	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
288	35	09.08.74	1	1	2,0	09.10.09	14,00	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
289	35	06.10.74	1	1	2,0	08.10.09	30,00	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
290	35	20.10.74	1	1	2,5	20.11.09	15,00	2,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
291	35	12.03.75	1	1	2,0	13.08.10	30,00	2,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
292	35	12.06.75	1	1	3,0	22.07.10	6,19	2,00	Menopur	Memoria	No embarazo	.	.	.
293	35	30.06.75	1	1	1,0	30.12.10	22,50	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
294	35	19.08.75	1	1	2,0	08.07.11	13,50	2,00	Menopur	Memoria	No embarazo	.	.	.
295	35	30.11.75	1	1	3,0	27.05.11	36,00	2,00	Omifin + M	Flexible	No embarazo	.	.	.
296	35	03.01.76	1	1	1,5	28.11.11	9,00	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
297	35	12.01.76	1	1	2,0	15.06.11	27,00	2,00	Puregón	Flexible	embarazo	no	si	No
298	35	09.03.76	1	1	1,0	15.11.11	33,75	2,00	Puregón	Flexible	embarazo	si	no	No
299	35	15.03.76	PRIMARIA	FACTOR MASCULIN	2,0	14.11.11	5,65	2,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
300	35	15.03.76	1	1	2,0	15.12.11	6,75	2,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
301	35	16.03.76	SECUNDA	FACTOR MASCULIN	3,0	17.11.10	26,25	2,00	Gonal	Memoria	No embarazo	.	.	.
302	35	27.03.76	1	1	2,0	03.02.12	2,25	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
303	35	10.04.76	1	1	4,0	30.09.11	1,22	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
304	35	12.07.76	1	1	1,5	04.05.12	13,00	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
305	35	15.09.76	1	1	2,5	09.05.12	18,00	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
306	35	27.10.76	1	1	5,0	15.12.11	17,50	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
307	35	20.02.77	1	1	1,5	30.04.12	15,00	2,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
308	36	29.05.73	1	1	1,5	24.02.10	33,70	2,00	Menopur	Flexible	embarazo	no	si	No
309	36	15.08.73	1	1	4,0	22.02.10	34,00	2,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
310	36	18.08.73	1	1	2,5	11.03.10	36,00	2,00	Gonal	Memoria	No embarazo	.	.	.

Anexo C: Bases de datos

	EDAD	Nacimiento	TIPO	CAUSA	TIEMPO	Fecha	REM	CICLO	Farmaco	CATETER	Resultado	aborto	mca	gemelar
311	36	20.10.73	1	1	3,0	22.09.10	28,50	2,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
312	36	22.10.73	1	1	3,0	25.02.10	13,70	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
313	36	09.01.74	1	1	2,5	25.10.10	7,50	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
314	36	28.04.74	1	1	2,0	23.07.10	10,00	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
315	36	25.07.74	1	1	2,0	15.06.11	17,00	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
316	36	12.11.74	PRIMARIA	EOD	4,0	28.01.11	22,50	2,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
317	36	08.01.75	SECUNDA	SOP/ANOVULACIÓN	2,0	20.01.11	16,88	2,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
318	36	08.01.75	1	1	2,0	16.02.11	24,30	2,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
319	36	17.01.75	SECUNDA	1	1,0	30.11.11	20,62	2,00	Gonal	Flexible	embarazo	si	no	No
320	36	21.01.75	PRIMARIA	FACTOR MASCULIN	1,0	13.01.12	9,38	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
321	36	16.03.75	1	1	3,0	07.10.11	13,50	2,00	Puregón	Memoria	No embarazo	.	.	.
322	36	24.04.75	1	1	1,0	09.09.11	27,00	2,00	Puregón	Flexible	embarazo	no	si	No
323	36	10.07.75	PRIMARIA	SOP/ANOVULACIÓN	1,0	27.01.12	31,88	2,00	Ciclo espo	Flexible	No embarazo	.	.	.
324	36	01.08.75	1	1	3,0	13.06.12	30,00	2,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
325	36	06.08.75	PRIMARIA	EOD	1,0	17.02.12	22,50	2,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
326	36	14.02.76	1	1	1,5	01.03.12	9,00	2,00	Gonal	Memoria	No embarazo	.	.	.
327	36	24.02.76	1	1	5,0	21.03.12	4,50	2,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
328	36	05.04.76	1	1	2,5	07.06.12	9,00	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
329	36	05.04.76	1	1	2,5	13.06.12	9,00	2,00	Gonal	Memoria	No embarazo	.	.	.
330	37	22.04.72	1	1	2,0	01.10.09	28,00	2,00	Puregón	Flexible	embarazo	no	si	No
331	37	25.04.72	1	1	2,0	03.02.10	35,00	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
332	37	29.06.72	1	1	7,0	01.10.09	17,00	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
333	37	25.12.72	1	1	3,5	09.04.10	22,00	2,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
334	37	10.01.73	1	1	2,0	30.12.10	21,10	2,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
335	37	08.03.73	PRIMARIA	EOD	3,0	28.01.11	7,00	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
336	37	14.03.73	1	1	2,0	23.08.10	40,50	2,00	Puregón	Flexible	embarazo	no	si	No
337	37	30.05.73	PRIMARIA	FACTOR ANATÓMIC	7,0	12.01.11	50,00	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
338	37	01.06.73	1	1	3,5	23.05.11	7,50	2,00	Menopur	Flexible	embarazo	no	si	No
339	37	22.10.73	1	1	2,0	16.08.11	18,00	2,00	Menopur	Flexible	embarazo	si	no	No
340	37	27.02.74	1	1	1,0	19.09.11	11,25	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
341	37	04.03.74	SECUNDA	MIXTO	2,0	09.01.12	15,75	2,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
342	37	15.03.74	1	1	1,5	09.09.11	4,75	2,00	Gonal	Flexible	embarazo	si	no	No
343	37	24.03.74	1	1	1,5	29.11.11	15,94	2,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
344	37	27.03.74	1	1	5,0	07.12.11	8,50	2,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
345	37	06.05.74	1	1	2,0	31.03.12	22,50	2,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
346	37	10.06.74	PRIMARIA	EOD	2,0	09.01.12	16,25	2,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
347	37	01.08.74	1	1	1,5	02.08.11	10,50	2,00	Omifn + M	Flexible	No embarazo	.	.	.
348	37	10.09.74	1	1	1,5	29.06.12	12,75	2,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
349	37	16.11.74	PRIMARIA	EOD	2,0	09.06.12	30,00	2,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
350	37	23.12.74	1	1	3,0	29.12.11	40,50	2,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
351	37	10.01.75	PRIMARIA	EOD	3,0	13.02.12	13,60	2,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
352	37	17.05.75	PRIMARIA	FACTOR ANATÓMIC	3,0	21.06.12	21,25	2,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
353	38	07.12.71	1	1	2,0	29.11.10	15,00	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
354	38	14.02.72	1	1	6,0	17.12.10	21,00	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
355	38	16.07.72	1	1	4,0	07.03.11	16,45	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.

Anexo C: Bases de datos

	EDAD	Nacimiento	TIPO	CAUSA	TIEMPO	Fecha	REM	CICLO	Farmaco	CATÉTER	Resultado	aborto	mca	gemelar
356	38	03.11.72	1	1	2,0	28.02.11	33,75	2,00	Puregón	Flexible	embarazo	no	si	No
357	38	04.02.73	1	1	2,0	01.04.11	3,80	2,00	Menopur	Flexible	embarazo	no	si	No
358	38	30.04.73	1	1	3,0	18.05.11	9,00	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
359	38	26.06.73	1	1	2,0	14.12.11	7,00	2,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
360	38	04.03.74	1	1	1,5	02.04.12	33,75	2,00	Gonal	Memoria	No embarazo	.	.	.
361	39	04.04.71	1	1	3,0	27.10.10	30,00	2,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
362	39	03.12.71	PRIMARIA	1	3,0	05.01.11	17,00	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
363	39	23.03.72	1	1	2,0	06.06.11	20,60	2,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
364	39	13.05.73	1	1	2,0	25.06.12	10,12	2,00	Menopur	Memoria	No embarazo	.	.	.
365	40	06.06.72	1	1	1,5	13.06.12	4,50	2,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
366	27	19.05.83	PRIMARIA	EOD	5,0	11.02.11	13,00	3,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
367	27	28.08.83	1	1	2,0	20.10.10	10,50	3,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
368	28	01.12.81	1	1	2,0	30.04.10	12,90	3,00	Gonal	Memoria	No embarazo	.	.	.
369	29	28.12.80	1	1	2,0	18.10.10	18,00	3,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
370	29	16.01.82	1	1	2,0	08.08.11	22,50	3,00	Menopur	Flexible	embarazo	no	si	Si
371	29	24.01.82	1	1	3,0	30.06.11	6,38	3,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
372	30	04.05.79	1	1	1,5	07.04.10	36,00	3,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
373	30	20.02.81	1	1	1,0	21.07.11	5,25	3,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
374	31	01.01.79	1	1	2,0	19.11.10	26,65	3,00	Puregón	Flexible	embarazo	si	no	No
375	31	13.03.80	1	1	2,5	19.09.11	12,00	3,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
376	31	10.05.80	1	1	2,5	30.04.12	9,00	3,00	Menopur	Memoria	No embarazo	.	.	.
377	31	28.06.80	1	1	3,0	24.02.12	12,00	3,00	Gonal	Memoria	embarazo	no	si	Si
378	32	27.05.77	1	1	2,0	05.05.10	13,75	3,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
379	32	25.07.77	1	1	2,5	01.03.10	33,00	3,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
380	32	02.12.77	1	1	2,5	19.02.10	18,00	3,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
381	32	05.03.78	PRIMARIA	FACTOR TUBÁRICO	2,0	26.01.11	29,20	3,00	Omifin	Flexible	No embarazo	.	.	.
382	32	16.03.78	1	1	2,0	02.12.10	18,75	3,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
383	32	24.04.78	1	1	10,0	02.03.11	7,50	3,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
384	32	28.09.78	PRIMARIA	EOD	4,0	31.01.11	17,50	3,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
385	32	13.11.78	1	1	3,0	11.04.11	31,50	3,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
386	32	03.02.79	PRIMARIA	FACTOR TUBÁRICO	2,0	10.02.11	29,00	3,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
387	32	11.04.79	1	1	2,0	21.11.11	11,25	3,00	Puregón	Memoria	No embarazo	.	.	.
388	32	01.06.79	1	1	1,0	29.12.11	1,50	3,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
389	32	26.09.79	1	1	1,0	11.04.12	14,00	3,00	Puregón	Memoria	No embarazo	.	.	.
390	32	27.02.80	1	1	2,0	09.06.12	,25	3,00	Puregón	Memoria	embarazo	no	si	No
391	33	24.07.76	1	1	2,0	16.07.10	15,00	3,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
392	33	29.07.76	1	1	3,0	27.01.10	14,00	3,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
393	33	18.08.76	1	1	3,0	27.04.10	7,50	3,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
394	33	26.10.76	1	1	3,0	24.03.10	15,00	3,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
395	33	04.11.76	1	1	1,5	15.12.09	36,00	3,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
396	33	08.11.76	1	1	1,5	11.12.09	24,00	3,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
397	33	12.02.77	1	1	1,0	14.06.10	18,00	3,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
398	33	05.03.78	1	1	2,0	22.07.11	22,50	3,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
399	33	26.06.78	1	1	1,0	14.12.11	7,12	3,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
400	33	27.06.78	1	1	2,0	09.08.11	25,20	3,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.

Anexo C: Bases de datos

	EDAD	Nacimiento	TIPO	CAUSA	TIEMPO	Fecha	REM	CICLO	Farmaco	CATÉTER	Resultado	aborto	mca	gemelar
401	33	04.07.78	1	1	2,0	05.08.11	12,00	3,00	Gonal	Flexible	embarazo	no	si	No
402	33	22.09.78	1	1	2,0	08.03.12	9,00	3,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
403	34	15.07.75	1	1	3,0	02.12.09	7,50	3,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
404	34	28.07.75	1	1	1,5	18.03.10	12,00	3,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
405	34	22.11.75	1	1	2,5	23.07.10	26,25	3,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
406	34	23.01.76	PRIMARIA	SOP/ANOVULACIÓN	2,0	10.01.11	33,00	3,00	Gonal	Flexible	embarazo	no	si	Si
407	34	27.04.76	1	1	3,0	27.09.10	9,40	3,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
408	34	19.07.76	1	1	2,0	07.07.11	9,00	3,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
409	34	12.09.76	1	1	2,0	12.11.10	22,50	3,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
410	34	20.11.76	PRIMARIA	EOD	2,0	16.06.11	31,00	3,00	Puregón	Flexible	embarazo	no	si	Si
411	34	16.05.77	SECUNDA	FACTOR MASCULIN	2,0	15.06.11	30,00	3,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
412	34	02.06.77	1	1	2,0	27.04.12	4,28	3,00	Puregón	Memoria	No embarazo	.	.	.
413	35	31.03.74	1	1	1,5	07.12.09	22,50	3,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
414	35	09.08.74	1	1	2,0	05.11.09	10,50	3,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
415	35	20.10.74	1	1	2,5	18.02.10	28,00	3,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
416	35	12.03.75	1	1	2,0	29.09.10	21,30	3,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
417	35	17.05.75	1	1	2,5	04.06.10	24,38	3,00	Puregón	Memoria	No embarazo	.	.	.
418	35	12.06.75	1	1	3,0	15.10.10	9,90	3,00	Gonal	Memoria	No embarazo	.	.	.
419	35	19.08.75	1	1	1,0	05.08.11	8,00	3,00	Puregón	Memoria	No embarazo	.	.	.
420	35	30.11.75	1	1	3,0	01.07.11	19,12	3,00	Omifin + M	Flexible	No embarazo	.	.	.
421	35	03.01.76	1	1	1,5	22.12.11	7,50	3,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
422	35	12.01.76	PRIMARIA	EOD	2,0	20.05.11	12,25	3,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
423	35	16.03.76	SECUNDA	FACTOR MASCULIN	3,0	26.12.11	14,00	3,00	Gonal	Memoria	embarazo	no	si	No
424	35	12.07.76	1	1	1,5	27.06.12	8,75	3,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
425	35	13.07.76	1	1	2,5	03.10.11	6,00	3,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
426	35	15.09.76	1	1	2,5	06.06.12	11,25	3,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
427	35	27.10.76	PRIMARIA	FACTOR MASCULIN	1,5	06.02.12	12,75	3,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
428	35	08.11.76	.	.	2,0	05.01.12	14,88	3,00	Puregón	Memoria	No embarazo	.	.	.
429	35	20.02.77	1	1	1,5	15.06.12	28,12	3,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
430	36	15.08.73	1	1	4,0	19.04.10	40,50	3,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
431	36	18.08.73	1	1	2,5	03.05.10	6,00	3,00	Gonal	Memoria	No embarazo	.	.	.
432	36	20.10.73	1	1	3,0	18.10.10	22,50	3,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
433	36	22.10.73	1	1	3,0	22.03.10	38,00	3,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
434	36	09.01.74	1	1	2,5	18.11.10	25,50	3,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
435	36	28.04.74	1	1	2,0	20.09.10	3,19	3,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
436	36	11.05.74	1	1	1,5	13.09.10	13,00	3,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
437	36	12.11.74	1	1	4,0	02.03.11	21,00	3,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
438	36	16.03.75	1	1	3,0	25.11.11	15,00	3,00	Puregón	Memoria	No embarazo	.	.	.
439	36	10.07.75	1	1	1,0	20.02.12	36,00	3,00	Ciclo espo	Memoria	No embarazo	.	.	.
440	36	10.07.75	1	1	1,0	16.04.12	36,00	3,00	Puregón	Memoria	embarazo	no	si	No
441	36	06.08.75	1	1	1,0	12.03.12	13,12	3,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
442	36	14.02.76	1	1	1,5	27.03.12	7,88	3,00	Gonal	Memoria	No embarazo	.	.	.
443	36	24.02.76	1	1	5,0	17.04.12	6,00	3,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
444	36	09.03.76	PRIMARIA	EOD	1,0	25.06.12	21,25	3,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
445	37	25.04.72	1	1	2,0	03.03.10	20,00	3,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.

Anexo C: Bases de datos

	EDAD	Nacimiento	TIPO	CAUSA	TIEMPO	Fecha	REM	CICLO	Farmaco	CATÉTER	Resultado	aborto	mca	gen
446	37	29.06.72	1	1	7,0	26.10.09	22,50	3,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
447	37	25.12.72	1	1	3,5	07.05.10	3,00	3,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
448	37	30.05.73	1	1	7,0	11.02.11	33,75	3,00	Puregón	Memoria	No embarazo	.	.	.
449	37	04.03.74	SECUNDA	FACTOR TUBÁRICO	1,5	06.02.12	15,90	3,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
450	37	14.03.74	1	1	1,5	30.03.11	35,60	3,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
451	37	18.04.74	1	1	2,5	20.07.11	16,62	3,00	Puregón	Memoria	No embarazo	.	.	.
452	37	06.05.74	1	1	2,0	27.04.12	3,75	3,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
453	37	10.06.74	1	1	2,0	08.02.12	31,00	3,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
454	37	23.12.74	PRIMARIA	FACTOR TUBÁRICO	3,0	17.04.12	3,60	3,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
455	37	10.01.75	1	1	3,0	12.03.12	21,25	3,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
456	37	17.01.75	SECUNDA	FACTOR MASCULIN	1,0	11.04.12	15,00	3,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
457	37	21.01.75	1	1	1,0	10.02.12	14,88	3,00	Puregón	Flexible	embarazo	no	si	No
458	38	14.02.72	SECUNDA	ENDOMETRIOSIS	6,0	24.01.11	15,00	3,00	Puregón	Flexible	embarazo	no	si	No
459	38	16.07.72	1	1	4,0	01.04.11	19,00	3,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
460	38	17.12.72	1	1	2,0	22.07.11	35,00	3,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
461	38	10.01.73	PRIMARIA	FACTOR TUBÁRICO	2,0	24.01.11	33,75	3,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
462	38	30.04.73	1	1	3,0	18.07.11	17,00	3,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
463	38	26.06.73	PRIMARIA	EOD	2,0	13.02.12	14,80	3,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
464	38	22.10.73	PRIMARIA	SOP/ANOVULACIÓN	2,5	17.02.12	25,50	3,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
465	38	15.03.74	PRIMARIA	SOP/ANOVULACIÓN	1,5	18.06.12	15,90	3,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
466	39	04.04.71	1	1	3,0	22.11.10	11,00	3,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
467	39	27.04.71	PRIMARIA	MIXTO	1,5	24.01.11	21,12	3,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
468	39	07.12.71	1	1	2,0	28.12.10	9,00	3,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
469	39	23.03.72	1	1	2,0	06.07.11	42,75	3,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
470	27	28.08.83	1	1	2,0	18.11.10	16,00	4,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
471	28	01.12.81	1	1	2,0	29.09.10	12,10	4,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
472	29	28.12.80	1	1	2,0	11.11.10	40,50	4,00	Puregón	Flexible	embarazo	si	no	No
473	29	24.01.82	1	1	3,0	26.08.11	6,30	4,00	Menopur	Flexible	embarazo	no	si	No
474	31	04.05.79	1	1	1,5	06.05.10	36,00	4,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
475	31	09.02.80	1	1	2,5	28.02.11	3,75	4,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
476	31	13.03.80	1	1	2,5	19.09.11	12,00	4,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
477	32	25.07.77	1	1	2,5	29.03.10	38,00	4,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
478	32	02.12.77	1	1	2,5	18.03.10	5,00	4,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
479	32	16.03.78	1	1	2,0	28.12.10	36,00	4,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
480	32	24.04.78	1	1	10,0	28.03.11	1,80	4,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
481	32	28.09.78	1	1	4,0	03.03.11	12,50	4,00	Gonal	Memoria	No embarazo	.	.	.
482	32	13.11.78	1	1	3,0	20.10.11	45,00	4,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
483	32	03.02.79	1	1	2,0	11.03.11	29,00	4,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
484	32	11.04.79	1	1	2,0	18.12.11	33,70	4,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
485	32	26.09.79	1	1	2,0	07.05.12	16,00	4,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
486	33	26.10.76	1	1	3,0	16.04.10	5,00	4,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
487	33	08.11.76	1	1	1,5	29.01.10	36,00	4,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
488	33	12.02.77	1	1	1,0	15.07.10	28,12	4,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
489	33	05.03.78	1	1	2,0	18.08.11	18,75	4,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
490	33	03.04.78	PRIMARIA	EOD	2,0	30.12.11	21,00	4,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.

Anexo C: Bases de datos

	EDAD	Nacimiento	TIPO	CAUSA	TIEMPO	Fecha	REM	CICLO	Farmaco	CATÉTER	Resultado	aborto	mca	gemelar	
491	33	26.06.78	SECUNDA	EOD	1,0	14.03.12	16,88	4,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.	
492	33	27.06.78	1	1	2,0	03.10.11	13,12	4,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.	
493	33	22.09.78	1	1	2,0	02.04.12	15,00	4,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.	
494	34	15.07.75	1	1	3,0	28.01.10	14,00	4,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.	
495	34	28.07.75	1	1	1,5	12.04.10	17,50	4,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.	
496	34	27.04.76	1	1	3,0	25.10.10	18,00	4,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.	
497	34	24.07.76	1	1	2,0	06.09.10	12,00	4,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.	
498	34	12.09.76	PRIMARIA		1	2,0	13.01.11	38,25	4,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
499	34	16.11.76	1	1	2,0	17.06.11	37,50	4,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.	
500	34	20.02.77	1	1	3,0	28.11.11	13,12	4,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.	
501	34	16.05.77	SECUNDA	FACTOR MASCULIN	2,0	15.07.11	23,75	4,00	Menopur	Flexible	embarazo	no	si	Si	
502	34	02.06.77	1	1	2,0	28.05.12	8,00	4,00	Puregón	Memoria	No embarazo	.	.	.	
503	35	31.03.74	1	1	1,5	01.02.10	31,50	4,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.	
504	35	09.08.74	1	1	2,0	02.12.09	27,00	4,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.	
505	35	20.10.74	1	1	2,5	17.05.10	36,00	4,00	Gonal	Memoria	No embarazo	.	.	.	
506	35	12.03.75	1	1	2,0	21.10.10	29,25	4,00	Gonal	Flexible	embarazo	no	si	No	
507	35	17.05.75	1	1	2,5	18.10.10	28,12	4,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.	
508	35	12.06.75	1	1	3,0	15.12.10	10,00	4,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.	
509	35	22.11.75	1	1	3,0	15.12.10	5,10	4,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.	
510	35	30.11.75	1	1	3,0	16.11.11	33,75	4,00	Gonal	Flexible	embarazo	no	si	No	
511	35	13.07.76	1	1	2,5	31.10.11	5,25	4,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.	
512	35	19.07.76	1	1	2,0	03.08.11	4,68	4,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.	
513	35	27.10.76	1	1	1,5	26.04.12	4,38	4,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.	
514	35	08.11.76	1	1	2,0	27.01.12	14,60	4,00	Puregón	Memoria	No embarazo	.	.	.	
515	36	15.08.73	1	1	4,0	10.06.10	40,00	4,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.	
516	36	18.08.73	1	1	2,5	23.07.10	18,00	4,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.	
517	36	22.10.73	1	1	3,0	21.04.10	15,00	4,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.	
518	36	28.04.74	1	1	2,0	18.11.10	18,00	4,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.	
519	36	08.01.75	1	1	2,0	17.03.11	18,75	4,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.	
520	36	16.03.75	PRIMARIA	SOP/ANOVULACIÓN	2,0	09.01.12	10,00	4,00	Puregón	Memoria	No embarazo	.	.	.	
521	36	06.08.75	1	1	3,0	07.05.12	10,12	4,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.	
522	36	19.08.75	PRIMARIA	SOP/ANOVULACIÓN	2,0	11.06.12	8,50	4,00	Puregón	Flexible	embarazo	no	si	No	
523	36	03.01.76	PRIMARIA	EOD	2,5	23.01.12	7,88	4,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.	
524	36	14.02.76	1	1	1,5	19.04.12	9,50	4,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.	
525	36	15.03.76	1	1	2,0	16.03.12	4,60	4,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.	
526	37	29.06.72	1	1	7,0	12.02.10	36,00	4,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.	
527	37	25.12.72	1	1	3,5	14.06.10	9,00	4,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.	
528	37	20.10.73	1	1	3,0	13.12.10	8,00	4,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.	
529	37	09.01.74	1	1	2,5	02.02.11	11,60	4,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.	
530	37	10.01.75	1	1	3,0	21.06.12	15,00	4,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.	
531	37	17.01.75	1	1	1,0	07.05.12	3,07	4,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.	
532	38	25.04.72	1	1	2,0	28.04.10	33,50	4,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.	
533	38	30.04.73	1	1	3,0	13.09.11	5,00	4,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.	
534	38	30.05.73	1	1	7,0	31.10.11	16,00	4,00	Menopur	Flexible	embarazo	si	no	No	
535	38	26.06.73	1	1	2,0	06.06.12	7,50	4,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.	

Anexo C: Bases de datos

	EDAD	Nacimiento	TIPO	CAUSA	TIEMPO	Fecha	REM	CICLO	Farmaco	CATÉTER	Resultado	aborto	mca	gemelar
536	38	06.05.74	1	1	2,0	24.05.12	15,00	4,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
537	39	04.04.71	1	1	3,0	20.12.10	10,00	4,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
538	39	27.04.71	1		1,5	18.02.11	29,25	4,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
539	30	28.12.80	PRIMARIA	EOD	2,0	04.03.11	22,50	5,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
540	32	02.12.77	1	1	2,5	17.05.10	16,00	5,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.
541	35	09.08.74	1	1	2,0	12.03.10	15,00	5,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
542	37	20.10.73	1	1	3,0	02.02.11	24,75	5,00	Gonal	Flexible	No embarazo	.	.	.
543	37	17.01.75	1	1	1,0	06.06.12	12,18	5,00	Menopur	Flexible	No embarazo	.	.	.
544	32	02.12.77	1	1	2,5	14.06.10	10,00	6,00	Puregón	Flexible	No embarazo	.	.	.

Tabla 42. Base de datos (SPSS). Estudio descriptivo: IAC

Anexo C: Bases de datos

	EDAD	Nacimiento	TIEMPO	Fecha	REM	CICLO	TIPO	CAUSA	Farmaco	CATETER	Resultado1	Gestación	Aborto	m_En casa
1	28,00	26.07.83	9,00	01.12.11	.	1,00	PRIMARIA	SERODISCORDANC	Omifin + Me	Flexible	No embaraz	Si	.	.
2	32,00	08.08.78	.	27.06.11	11,00	1,00	PRIMARIA	FACTOR MASCULI	Gonal	Flexible	No embaraz	Si	.	.
3	33,00	25.02.78	2,00	13.07.11	8,75	1,00	PRIMARIA	FACTOR MASCULI	Gonal	Flexible	Embarazo i	Si	No	Si
4	33,00	18.09.78	2,50	30.05.12	8,50	1,00	PRIMARIA	FACTOR MASCULI	Menopur	Flexible	No embaraz	No	.	.
5	33,00	06.10.78	2,50	07.12.11	8,50	1,00	PRIMARIA	FACTOR MASCULI	Puregón	Flexible	No embaraz	No	.	.
6	33,00	14.12.78	10,00	26.03.12	6,38	1,00	PRIMARIA	FACTOR MASCULI	Puregón	Memoria	No embaraz	Si	.	.
7	34,00	22.05.77	2,00	08.08.11	6,75	1,00	PRIMARIA	FACTOR MASCULI	Gonal	Flexible	No embaraz	Si	.	.
8	34,00	22.11.77	.	01.03.12	5,50	1,00	PRIMARIA	SIN PAREJA MASC	Gonal	Flexible	No embaraz	No	.	.
9	34,00	05.07.77	3,00	21.11.11	7,31	1,00	PRIMARIA	FACTOR MASCULI	Omifin + Me	Flexible	No embaraz	Si	.	.
10	34,00	24.06.77	2,00	10.08.11	6,60	1,00	PRIMARIA	FACTOR MASCULI	Puregón	Flexible	No embaraz	No	.	.
11	36,00	05.05.75	1,00	16.12.11	.	1,00	PRIMARIA	FACTOR MASCULI	Omifin + Me	Flexible	No embaraz	No	.	.
12	37,00	08.04.74	,00	26.01.12	8,75	1,00	PRIMARIA	SIN PAREJA MASC	Puregón	Memoria	No embaraz	No	.	.
13	38,00	17.01.73	,00	27.12.11	.	1,00	PRIMARIA	SIN PAREJA MASC	Omifin + Me	Flexible	No embaraz	Si	.	.
14	39,00	17.09.72	1,00	20.04.12	.	1,00	SECUNDARIA	SIN PAREJA MASC	Menopur	Flexible	No embaraz	No	.	.
15	28,00	26.07.83	.	27.03.12	4,50	2,00	1	1	Menopur	Memoria	Embarazo i	.	No	Si
16	33,00	18.09.78	.	25.06.12	8,75	2,00	1	1	Menopur	Flexible	No embaraz	.	.	.
17	33,00	06.10.78	.	02.02.12	17,50	2,00	1	1	Puregón	Flexible	No embaraz	.	.	.
18	33,00	14.12.78	.	01.06.12	.	2,00	1	1	Puregón	Memoria	Embarazo i	.	No	No
19	34,00	22.05.77	.	09.09.11	4,50	2,00	1	1	Gonal	Flexible	No embaraz	.	.	.
20	35,00	26.04.76	.	22.08.11	.	2,00	1	1	Gonal	Flexible	No embaraz	.	.	.
21	36,00	05.05.75	.	09.02.12	13,00	2,00	1	1	Menopur	Flexible	No embaraz	.	.	.
22	37,00	08.04.74	.	22.02.12	.	2,00	1	1	Puregón	Memoria	No embaraz	.	.	.
23	39,00	17.01.73	.	25.01.12	.	2,00	1	1	Menopur	Flexible	Embarazo i	.	Si	No
24	39,00	17.09.72	.	11.06.12	6,37	2,00	1	1	Menopur	Flexible	No embaraz	.	.	.
25	36,00	05.05.75	.	16.02.12	16,50	2,00	1	1	Menopur	Flexible	Embarazo i	.	Si	No
26	33,00	06.10.78	.	06.03.12	5,60	3,00	1	1	Puregón	Memoria	No embaraz	.	.	.
27	34,00	22.05.77	.	02.12.11	.	3,00	1	1	Gonal	Flexible	No embaraz	.	.	.
28	35,00	26.04.76	.	20.10.11	,56	3,00	1	1	Omifin + Me	Flexible	No embaraz	.	.	.
29	37,00	05.05.75	.	09.05.12	6,75	3,00	1	1	Menopur	Flexible	No embaraz	.	.	.
30	37,00	08.04.74	.	21.03.12	7,00	3,00	1	1	Puregón	Flexible	No embaraz	.	.	.
31	33,00	08.08.78	.	27.02.12	.	4,00	1	1	Menopur	Flexible	Embarazo i	.	No	Si
32	34,00	22.05.77	.	30.12.11	10,00	4,00	1	1	Gonal	Flexible	Embarazo i	.	Si	No
33	38,00	08.04.74	.	20.04.12	3,00	4,00	1	1	Puregón	Flexible	No embaraz	.	.	.
34	35,00	22.05.77	.	15.06.12	7,50	5,00	1	1	Menopur	Flexible	No embaraz	.	.	.
35	38,00	08.04.74	.	15.06.12	8,00	5,00	1	1	Puregón	Memoria	No embaraz	.	.	.

Tabla 43. Base de datos (SPSS). Estudio descriptivo: IAD.

Anexo C: Bases de datos

	caso	Edad	paridad	Gestation _age_at_s can_date	CRL	NT_ MoM	#SHCG_ MoM	PAPPA _MoM	RBQ21	Rcombi 21	o'sulliva n_60	tsog 60	tsog 120	tsog 180	ehe
1	caso	27	primipara	11,00	48,20	,84	1,20	,80	> 1/100	>1/270	186	203	124	162	no
2	caso	28	primipara	12,00	66,40	,53	,69	1,69	> 1/100	>1/270	166	182	148	150	no
3	caso	29	primipara	12,00	61,90	1,06	,37	,80	> 1/100	>1/270	126	.	.	.	no
4	caso	29	primipara	12,00	67,10	,35	,81	1,75	> 1/100	>1/270	112	.	.	.	no
5	caso	29	primipara	12,00	64,30	,55	1,42	1,21	> 1/100	>1/270	108	.	.	.	no
6	caso	30	primipara	10,00	41,80	1,11	1,60	1,18	> 1/100	>1/270	105	.	.	.	no
7	caso	30	primipara	12,00	63,60	1,29	,67	1,03	> 1/100	>1/270	172	206	163	114	no
8	caso	30	primipara	12,00	60,70	,70	1,48	1,58	> 1/100	>1/270	105	.	.	.	no
9	caso	31	primipara	12,00	58,00	,72	,95	1,64	> 1/100	>1/270	166	176	119	106	no
10	caso	31	primipara	12,00	58,60	,78	,66	,88	> 1/100	>1/270	112	.	.	.	no
11	caso	31	primipara	11,00	53,80	,70	,82	1,34	> 1/100	>1/270	135	.	.	.	no
12	caso	32	primipara	11,00	55,00	,89	,85	,81	> 1/100	>1/270	137	.	.	.	no
13	caso	32	primipara	12,00	57,50	,33	,77	,28	> 1/100	>1/270	141	149	149	119	ehe
14	caso	32	primipara	11,00	52,90	,92	,89	,87	> 1/100	>1/270	94	.	.	.	no
15	caso	32	primipara	12,00	64,30	,61	,48	,69	> 1/100	>1/270	143	149	139	121	no
16	caso	32	primipara	11,00	50,20	,66	2,25	,97	> 1/100	>1/270	105	.	.	.	ehe
17	caso	32	primipara	12,00	68,20	,70	,74	,46	> 1/100	>1/270	129	.	.	.	no
18	caso	33	primipara	12,00	58,50	,78	1,27	1,49	> 1/100	>1/270	108	.	.	.	no
19	caso	33	primipara	12,00	68,00	,47	,39	3,07	> 1/100	>1/270	153	196	107	83	no
20	caso	33	primipara	12,00	65,00	,84	1,42	1,11	> 1/100	>1/270	66	.	.	.	no
21	caso	33	primipara	12,00	55,50	,89	1,71	1,42	> 1/100	>1/270	89	.	.	.	no
22	caso	33	primipara	12,00	64,50	,85	,56	,95	> 1/100	>1/270	93	.	.	.	no
23	caso	33	primipara	12,00	57,40	,60	3,60	,49	< 1/100	< 1/270	88	.	.	.	no
24	caso	34	primipara	12,00	67,30	1,82	,39	,67	> 1/100	>1/270	103	.	.	.	no
25	caso	34	primipara	11,00	53,40	,98	,69	,72	> 1/100	>1/270	112	.	.	.	no
26	caso	34	primipara	12,00	62,20	,44	,71	,83	> 1/100	>1/270	91	.	.	.	no
27	caso	35	primipara	12,00	62,30	,50	1,23	,67	> 1/100	>1/270	120	.	.	.	no
28	caso	36	secundipara	13,00	70,60	,57	,96	1,09	> 1/100	>1/270	113	.	.	.	no
29	caso	36	primipara	12,00	57,30	,60	2,44	,51	< 1/100	>1/270	128	.	.	.	no
30	caso	36	primipara	13,00	73,80	,38	,28	,67	> 1/100	>1/270	185	245	225	172	no
31	caso	36	primipara	12,00	61,40	,94	,49	1,11	> 1/100	>1/270	87	.	.	.	no
32	caso	36	primipara	13,00	67,40	,41	2,24	,61	< 1/100	>1/270	161	.	.	.	no
33	caso	36	primipara	13,00	72,70	,94	,90	,78	> 1/100	>1/270	167	187	171	45	no
34	caso	36	primipara	12,00	55,70	1,16	,22	1,08	> 1/100	>1/270	141	.	.	.	no
35	caso	36	primipara	11,00	50,10	,74	1,15	1,24	> 1/100	>1/270	93	.	.	.	no
36	caso	37	secundipara	12,00	66,80	,77	,55	,77	> 1/100	>1/270	168	137	123	94	no
37	caso	37	secundipara	12,00	60,90	,63	1,07	,38	> 1/100	>1/270	94	.	.	.	no
38	caso	37	primipara	11,00	49,80	1,12	1,22	,69	> 1/100	>1/270	138	.	.	.	no
39	caso	37	secundipara	12,00	60,90	,32	2,16	1,02	> 1/100	>1/270	135	.	.	.	no
40	caso	37	primipara	13,00	71,20	1,01	6,18	1,01	< 1/100	< 1/270	100	.	.	.	no
41	caso	37	primipara	12,00	59,00	,78	1,54	,63	> 1/100	>1/270	89	.	.	.	no
42	caso	37	primipara	12,00	68,00	,47	3,33	2,07	> 1/100	>1/270	103	.	.	.	no

Anexo C: Bases de datos

crecimiento	app	inducción	Causa_induc	via parto	causa_cesarea	EG parto	prematuros	peso_m	percentil	apgar 1	apgar 5	ph
normal	no	NO	.	cesárea urgente	DPC-RPBF	41,1	> = 37 SE	3250	24	9	10	7,28
normal	app	NO	.	eutócico	.	31,3	<37 sema	1960	82	8	9	7,33
normal	no	NO	.	eutócico	.	39,1	> = 37 SE	3100	40	9	10	7,25
normal	no	NO	.	espátulas	.	39,1	> = 37 SE	3490	81	8	9	7,05
normal	no	SI	ROTURA MEMBR	eutócico	.	37,6	> = 37 SE	3200	68	9	10	7,34
normal	no	NO	.	cesárea urgente	DPNI	38,1	> = 37 SE	3180	70	3	7	.
normal	no	NO	.	cesárea urgente	DPC-RPBF	41,4	> = 37 SE	4430	97	9	10	7,34
normal	no	SI	ECP	eutócico	.	41,5	> = 37 SE	3530	33	9	10	7,35
normal	app	NO	.	cesárea urgente	PLACENTA PRE	36,5	<37 sema	2900	70	9	9	7,30
normal	no	SI	ROTURA MEMBR	eutócico	.	38,2	> = 37 SE	3450	83	9	10	7,29
normal	no	NO	.	cesárea urgente	DPC	39,6	> = 37 SE	3840	93	9	10	7,34
normal	no	NO	.	eutócico	.	39,2	> = 37 SE	3180	36	9	10	7,36
normal	no	SI	EHE	eutócico	.	38,5	> = 37 SE	2640	8	9	10	7,14
normal	no	NO	.	espátulas	.	39,4	> = 37 SE	3560	71	9	10	7,24
normal	no	NO	.	eutócico	.	38,0	> = 37 SE	2900	30	9	10	7,29
normal	no	SI	.	eutócico	.	39,3	> = 37 SE	3340	62	9	10	7,27
normal	no	NO	.	eutócico	.	38,6	> = 37 SE	2890	16	9	10	7,30
normal	no	SI	ECP	eutócico	.	41,5	> = 37 SE	3200	15	9	10	7,29
normal	no	NO	.	fórceps	.	38,3	> = 37 SE	3740	96	9	10	7,22
normal	no	NO	.	eutócico	.	38,6	> = 37 SE	2760	9	9	10	7,34
normal	no	NO	.	eutócico	.	39,6	> = 37 SE	3430	49	0	0	.
normal	no	NO	.	cesárea urgente	RPBF	40,0	> = 37 SE	2980	11	9	10	7,15
normal	no	NO	.	fórceps	.	40,0	> = 37 SE	2950	14	9	10	7,30
normal	no	NO	.	eutócico	.	40,0	> = 37 SE	4150	97	9	10	7,39
normal	app	NO	.	fórceps	.	32,2	<37 sema	1940	48	9	10	7,28
normal	no	SI	ECP	fórceps	.	41,5	> = 37 SE	3670	47	9	10	7,35
normal	no	NO	.	cesárea progra	CAUSA ANATÓM	38,0	> = 37 SE	2650	15	9	10	7,32
normal	no	SI	ALTERACIÓN_RC	eutócico	.	39,3	> = 37 SE	2810	11	9	10	7,33
normal	no	SI	ECP	cesárea urgente	FPP+ RPBF	41,6	> = 37 SE	3940	71	9	10	7,29
normal	app	NO	.	eutócico	.	40,0	> = 37 SE	3040	21	9	10	7,36
normal	no	NO	.	fórceps	.	39,2	> = 37 SE	3310	50	9	10	7,37
normal	no	SI	ROTURA MEMBR	cesárea urgente	RPBF	39,0	> = 37 SE	3600	90	9	10	7,21
normal	no	SI	ECP	cesárea urgente	RPBF	41,5	> = 37 SE	3340	25	8	9	7,28
normal	no	NO	.	fórceps	.	40,6	> = 37 SE	2620	1	9	10	7,28
normal	no	SI	ECP	eutócico	.	41,6	> = 37 SE	3360	18	9	10	7,20
normal	no	NO	.	eutócico	.	40,0	> = 37 SE
normal	no	NO	.	eutócico	.	39,6	> = 37 SE	3340	43	9	10	7,39
PEG/CI	no	SI	ROTURA MEMBR	eutócico	.	37,1	> = 37 SE	2410	5	9	10	7,26
normal	no	SI	oligoamnios	ventosa	.	37,5	> = 37 SE	2730	26	4	8	7,05
normal	no	NO	.	cesárea urgente	PLACENTA PRE	33,2	<37 sema	2395	92	7	9	7,38
normal	no	NO	.	cesárea urgente	FPP	40,2	> = 37 SE	3060	19	9	10	7,29
normal	no	SI	ECP	cesárea urgente	FPP	41,5	> = 37 SE	3860	65	9	10	.

Anexo C: Bases de datos

	caso	Edad	paridad	Gestation _age_at_s can_date	CRL	NT_ MoM	#HCG_ MoM	PAPPA_ MoM	RBQ21	Rcombi 21	o'sulliva n_60	tsog 60	tsog 120	tsog 180	ehe
43	caso	38	primipara	12,00	60,00	1,03	2,21	2,08	> 1/100	>1/270	191	164	147	141	no
44	caso	38	secundipara	12,00	64,30	,61	1,51	,70	> 1/100	>1/270	145	137	130	134	no
45	caso	38	primipara	11,00	55,00	1,03	1,07	1,51	> 1/100	>1/270	158	175	142	124	no
46	caso	38	primipara	12,00	65,70	,90	2,48	,62	< 1/100	< 1/270	176	208	207	148	no
47	caso	38	secundipara	11,00	49,80	,74	1,86	1,47	> 1/100	>1/270	no
48	caso	38	primipara	12,00	58,20	,79	2,37	,67	< 1/100	>1/270	106	.	.	.	no
49	caso	38	primipara	12,00	60,30	,83	2,87	1,04	< 1/100	>1/270	103	.	.	.	no
50	caso	39	primipara	12,00	62,00	,44	,70	1,27	> 1/100	>1/270	126	.	.	.	no
51	caso	39	secundipara	12,00	59,00	,45	1,30	,88	> 1/100	>1/270	169	154	188	162	no
52	caso	40	secundipa	12,00	68,50	,64	,96	,51	> 1/100	>1/270	128	.	.	.	no
53	control	27	primipara	11,00	53,80	,77	2,13	,79	> 1/100	>1/270	162	155	101	82	no
54	control	28	primipara	12,00	57,70	1,45	,35	,78	> 1/100	>1/270	.	212	176	105	no
55	control	29	primipara	12,00	58,00	1,05	1,25	1,24	> 1/100	>1/270	81	.	.	.	no
56	control	29	primipara	12,00	56,60	,54	,32	1,95	> 1/100	>1/270	179	157	154	129	no
57	control	29	primipara	12,00	68,40	,52	,79	1,29	> 1/100	>1/270	83	.	.	.	no
58	control	30	primipara	12,00	60,40	,64	,59	1,11	> 1/100	>1/270	115	.	.	.	no
59	control	30	primipara	10,00	42,50	,84	1,32	1,74	> 1/100	>1/270	141	155	109	102	no
60	control	30	primipara	12,00	62,90	,74	,41	1,10	> 1/100	>1/270	99	.	.	.	no
61	control	31	primipara	11,00	50,10	,44	,76	1,91	> 1/100	>1/270	92	.	.	.	no
62	control	31	primipara	12,00	61,30	,50	1,00	,48	> 1/100	>1/270	147	158	102	102	no
63	control	31	primipara	12,00	60,20	1,53	,43	,54	> 1/100	>1/270	103	.	.	.	no
64	control	32	primipara	11,00	52,30	,86	,94	,92	> 1/100	>1/270	154	179	162	139	no
65	control	32	primipara	11,00	48,00	,46	2,03	1,08	> 1/100	>1/270	139	.	.	.	no
66	control	32	primipara	12,00	64,00	1,16	1,95	,87	> 1/100	>1/270	155	183	164	120	no
67	control	32	primipara	11,00	49,70	1,12	,36	1,03	> 1/100	>1/270	72	.	.	.	no
68	control	32	primipara	11,00	51,80	,72	,51	1,22	> 1/100	>1/270	144	122	146	97	no
69	control	32	primipara	12,00	55,60	,68	,70	,52	> 1/100	>1/270	96	.	.	.	no
70	control	33	primipara	12,00	58,20	,92	1,03	,39	> 1/100	>1/270	198	142	135	113	no
71	control	33	primipara	12,00	64,50	,61	,99	,83	> 1/100	>1/270	224	197	199	120	no
72	control	33	primipara	12,00	64,10	,55	,30	,62	> 1/100	>1/270	118	.	.	.	no
73	control	33	primipara	12,00	59,50	,52	,42	1,08	> 1/100	>1/270	156	159	111	102	no
74	control	33	primipara	12,00	57,60	,73	2,10	,60	> 1/100	>1/270	81	.	.	.	no
75	control	33	primipara	12,00	67,00	1,23	2,19	1,32	> 1/100	>1/270	142	117	109	87	no
76	control	34	primipara	11,00	43,30	,83	1,99	,63	> 1/100	>1/270	110	.	.	.	no
77	control	34	primipara	12,00	61,40	,82	,70	1,67	> 1/100	>1/270	120	.	.	.	no
78	control	34	primipara	12,00	55,80	1,63	1,53	,56	> 1/100	< 1/270	152	165	137	101	no
79	control	35	primipara	12,00	59,60	,90	1,66	1,23	> 1/100	>1/270	100	.	.	.	no
80	control	36	primipara	12,00	64,20	,85	1,29	,54	> 1/100	>1/270	96	.	.	.	no
81	control	36	primipara	13,00	77,10	1,38	1,34	3,19	> 1/100	>1/270	87	.	.	.	no
82	control	36	primipara	11,00	43,60	,91	1,82	1,36	> 1/100	>1/270	90	.	.	.	ehe
83	control	36	primipara	12,00	59,00	1,04	1,76	1,00	> 1/100	>1/270	171	183	156	102	no
84	control	36	primipara	12,00	56,50	,67	1,73	2,47	> 1/100	>1/270	160	179	155	129	no
85	control	36	secundipara	13,00	70,70	,85	2,27	,35	< 1/100	< 1/270	132	.	.	.	no

Anexo C: Bases de datos

crecimiento	app	inducción	Causa_induc	via_parto	causa_cesarea	EG_parto	prematuros	peso_m	percentil	apgar 1	apgar 5	ph
normal	no	NO	.	eutócico	.	41,2	>= 37 SE	3000	5	9	10	7,20
normal	app	NO	.	eutócico	.	33,4	<37 sema	2150	52	9	9	7,25
normal	no	NO	.	cesárea urgente	RPBF	40,5	>= 37 SE	3045	14	9	10	7,18
normal	no	NO	.	eutócico	.	39,0	>= 37 SE	2820	16	9	10	7,27
normal	no	NO	.	.	.	22,0	<37 sema
normal	no	NO	.	cesárea urgente	PODÁLICA/alt. pr	41,1	>= 37 SE	2945	7	9	10	7,23
normal	no	SI	cir/peg	eutócico	.	40,3	>= 37 SE	2690	3	9	10	7,32
PEG/Ci	no	SI	cir/peg	ventosa	.	39,4	>= 37 SE	2540	2	9	10	7,17
normal	no	NO	.	eutócico	.	40,2	>= 37 SE	2980	9	9	10	7,25
normal	app	NO	.	cesárea progra	cesárea anterior	40,0	>= 37 SE	3310	48	9	10	7,31
normal	no	NO	.	eutócico	.	40,5	>= 37 SE	3370	42	9	10	7,24
normal	no	NO	.	cesárea urgente	FPP	39,2	>= 37 SE	3390	59	9	10	7,29
normal	no	SI	la meconial	cesárea urgente	RPBF	41,0	>= 37 SE	2620	1	9	9	7,33
normal	no	SI	ROTURA MEMBR	eutócico	.	38,3	>= 37 SE	2730	10	8	9	7,18
normal	no	NO	.	eutócico	.	39,5	>= 37 SE	2950	17	9	10	7,31
normal	no	NO	.	espátulas	.	40,4	>= 37 SE	3280	26	9	10	7,28
PEG/Ci	no	SI	cir/peg	cesárea urgente	RPBF	38,5	>= 37 SE	2365	1	8	9	7,26
PEG/Ci	no	SI	cir/peg	cesárea urgente	FPP	36,5	<37 sema	2340	5	7	9	7,30
normal	no	NO	.	eutócico	.	39,2	>= 37 SE	3360	67	9	10	7,22
normal	no	NO	.	cesárea urgente	RPBF	39,6	>= 37 SE	3990	97	9	10	7,35
normal	no	NO	.	cesárea urgente	DPC	41,1	>= 37 SE	3515	40	9	10	7,30
normal	no	NO	.	eutócico	.	39,5	>= 37 SE	3150	35	9	10	7,26
PEG/Ci	no	SI	cir/peg	eutócico	.	40,2	>= 37 SE	2830	6	9	9	7,26
normal	no	NO	.	cesárea urgente	FPP	37,5	>= 37 SE	3040	63	9	10	7,30
normal	no	SI	ECP	eutócico	.	41,5	>= 37 SE	3710	51	9	10	7,33
normal	no	NO	.	fórceps	.	38,6	>= 37 SE	3350	63	9	10	7,29
normal	no	NO	.	eutócico	.	40,6	>= 37 SE	2970	6	9	10	7,23
normal	no	NO	.	eutócico	.	37,0	>= 37 SE	3290	91	9	10	7,22
normal	no	NO	.	cesárea urgente	DPC	39,6	>= 37 SE	3260	45	9	10	7,34
normal	no	NO	.	cesárea progra	PODÁLICA/alt. pr	37,3	>= 37 SE	2590	17	9	10	7,35
normal	no	NO	.	fórceps	.	40,3	>= 37 SE	2960	7	9	10	7,25
normal	no	NO	.	cesárea urgente	FPP	40,5	>= 37 SE	3390	44	9	10	7,24
normal	no	NO	.	eutócico	.	38,2	>= 37 SE	3620	96	9	10	7,35
normal	no	NO	.	cesárea urgente	FPP	38,0	>= 37 SE	3390	90	9	10	7,31
normal	no	NO	.	eutócico	.	38,1	>= 37 SE	3370	87	9	10	7,34
normal	app	NO	.	espátulas	.	34,1	<37 sema	1860	5	9	10	7,22
normal	no	NO	.	ventosa	.	40,1	>= 37 SE	3060	21	9	10	7,25
normal	no	NO	.	espátulas	.	39,6	>= 37 SE	3340	43	9	10	7,26
normal	no	NO	.	eutócico	.	40,1	>= 37 SE	3730	85	9	9	7,26
normal	no	SI	EHE	eutócico	.	38,3	>= 37 SE	2910	23	8	10	7,22
normal	no	NO	.	eutócico	.	40,1	>= 37 SE	3280	42	9	10	7,27
normal	no	NO	.	eutócico	.	39,0	>= 37 SE	3170	40	9	10	7,37
normal	no	NO	.	cesárea urgente	RPBF	40,1	>= 37 SE	4569	100	9	10	7,22

Anexo C: Bases de datos

	caso	Edad	paridad	Gestation _age_at_s can_date	CRL	NT_ MoM	ftHCG_ MoM	PAPPA _MoM	RBQ21	Rcombi 21	o'sullivan n_60	tsog 60	tsog 120	tsog 180	ehe
85	Co	36	secundipara	13,00	70,70	,85	2,27	,35	< 1/100	< 1/270	132	.	.	.	no
86	control	36	primipara	13,00	72,30	,39	,80	,97	> 1/100	>1/270	171	144	108	75	no
87	control	36	primipara	13,00	78,40	,42	,69	,60	> 1/100	>1/270	110	.	.	.	no
88	control	37	secundipara	12,00	64,20	,49	1,85	1,33	> 1/100	>1/270	93	.	.	.	no
89	control	37	secundipara	12,00	59,30	,65	,77	1,00	> 1/100	>1/270	113	.	.	.	no
90	control	37	secundipara	12,00	61,00	,63	,45	1,21	> 1/100	>1/270	103	.	.	.	no
91	control	37	primipara	12,00	61,60	,56	1,56	,82	> 1/100	>1/270	131	.	.	.	no
92	control	37	primipara	12,00	62,90	,56	1,85	,99	> 1/100	>1/270	149	134	106	93	no
93	control	37	primipara	11,00	55,40	,61	,27	1,12	> 1/100	>1/270	97	.	.	.	no
94	control	37	primipara	13,00	72,20	,67	1,67	1,85	> 1/100	>1/270	177	173	150	97	no
95	control	38	secundipara	12,00	67,20	,82	,76	,40	> 1/100	>1/270	146	169	155	123	no
96	control	38	primipara	12,00	55,70	,75	1,84	,63	> 1/100	>1/270	129	.	.	.	no
97	control	38	primipara	11,00	53,30	,99	,54	1,04	> 1/100	>1/270	124	.	.	.	no
98	control	38	secundipara	11,00	54,90	,62	,40	,98	> 1/100	>1/270	149	152	143	91	no
99	control	38	primipara	12,00	66,40	1,24	2,10	1,97	> 1/100	>1/270	79	.	.	.	ehe
100	control	38	primipara	12,00	66,90	,65	,79	1,05	> 1/100	>1/270	157	186	135	108	no
101	control	38	primipara	12,00	67,60	,82	6,84	1,77	< 1/100	>1/270	164	193	154	96	ehe
102	control	39	secundipara	12,00	61,50	,75	1,25	1,67	> 1/100	>1/270	159	202	196	160	no
103	control	39	primipara	12,00	64,50	,85	,71	1,56	> 1/100	>1/270	92	.	.	.	no
104	control	40	secundipara	12,00	55,70	,68	,54	1,01	> 1/100	>1/270	142	157	119	105	no

crecimiento	app	inducción	Causa_induc	via_parto	causa_cesarea	EG_parto	prematuros	peso_m	percentil	app1	app5	ph
normal	no	NO	.	cesárea urgente	RPBF	40,1	> = 37 SE	4569	100	9	10	7,22
normal	no	NO	.	cesárea urgente	FPP+ RPBF	39,0	> = 37 SE	3065	39	9	10	7,31
normal	no	NO	.	cesárea progra	PODÁLICA/alt. pr	38,5	> = 37 SE	2800	17	9	10	7,31
normal	no	NO	.	cesárea progra	cesárea anterior	39,1	> = 37 SE	3300	52	9	9	7,27
normal	no	NO	.	eutócico	.	38,2	> = 37 SE	3140	62	9	10	7,37
normal	no	NO	.	eutócico	.	39,1	> = 37 SE	3250	57	9	10	7,41
normal	no	NO	.	cesárea urgente	RPBF	40,1	> = 37 SE	3310	35	9	10	7,28
normal	no	NO	.	eutócico	.	38,2	> = 37 SE	2950	30	9	10	7,36
normal	no	NO	.	eutócico	.	41,1	> = 37 SE	2930	4	5	9	7,17
normal	app	NO	.	cesárea urgente	CAUSA ANATÓM	30,0	<37 sema	1570	62	8	9	7,38
normal	no	NO	.	cesárea urgente	DPC	37,2	> = 37 SE	2455	6	9	10	7,36
normal	no	NO	.	cesárea urgente	FPP	40,1	> = 37 SE	3660	80	9	10	7,27
PEG/CI	no	NO	.	cesárea progra	PODÁLICA/alt. pr	37,5	> = 37 SE	2795	33	9	10	7,26
PEG/CI	no	NO	.	cesárea progra	cesárea anterior	39,5	> = 37 SE	3950	94	9	10	7,06
normal	no	NO	.	cesárea urgente	RPBF	29,0	<37 sema	1050	3	9	9	7,26
normal	no	SI	ECP	cesárea urgente	FPP+ RPBF	41,5	> = 37 SE	3860	65	9	10	7,37
normal	app	NO	.	cesárea urgente	otras	31,2	<37 sema	1890	85	9	10	7,33
normal	no	NO	.	eutócico	.	38,1	> = 37 SE	2910	38	9	10	7,34
normal	no	NO	.	eutócico	.	39,3	> = 37 SE	3370	54	9	10	7,29
normal	no	NO	.	fórceps	.	40,1	> = 37 SE	3040	19	9	10	7,29

Tabla 44. Base de datos casos – controles

ANEXO D: REGISTRO SEF 2010.

INSEMINACIÓN ARTIFICIAL.



4 INSEMINACIÓN ARTIFICIAL (IA)

4.1 Número de ciclos

El número total de ciclos recogidos del año 2010 fue 28.204, siendo 22.087 (78,3%) de IAC y 6.117 (21,7%) de IAD.

Ciclos de Inseminación	
IAC	22.087 (78,3%)
IAD	6.117 (21,7%)
Total	28.204 (100,0%)

El 94,3% de los ciclos se realizaron en mujeres con una edad inferior a los 40 años.

En los ciclos de IAC eran menores de 40 años el 96% de los casos.

En los ciclos de IAD eran menores de 40 años el 88% de los casos.

Ciclos de Inseminación según edad paciente			
Tipo de Inseminación	Mujeres <40 años	Mujeres >=40 años	Total
IAC	21.204 (96,0%)	883 (4,0%)	22.087 (100,0%)
IAD	5.385 (88,0%)	732 (12,0%)	6.117 (100,0%)
Total	26.589 (94,3%)	1.615 (5,7%)	28.204 (100,0%)

4.2 Número de ciclos IAC en parejas serodiscordantes

El número total de ciclos IAC recogidos en parejas serodiscordantes en el año 2010 fue 428.

4.3 Gestaciones por ciclo en relación a la edad

Gestaciones por ciclo en relación a la edad (IAC)			
Edad mujer	Gestaciones	Ciclos	% de gestaciones sobre el total de ciclos
Mujeres <40 años	2.753	21.204	13,0%
Mujeres >=40 años	96	883	10,9%
Total	2.849	22.087	12,9%



Gestaciones por ciclo en relación a la edad (IAD)			
Edad mujer	Gestaciones	Ciclos	% de gestaciones sobre el total de ciclos
Mujeres <40 años	1.218	5.385	22,6%
Mujeres >=40 años	117	732	16,0%
Total	1.335	6.117	21,8%

Gestaciones por ciclo en relación a la edad (IA)			
Edad mujer	Gestaciones	Ciclos	% de gestaciones sobre el total de ciclos
Mujeres <40 años	3.971	26.589	14,9%
Mujeres >=40 años	213	1.615	13,2%
Total	4.184	28.204	14,8%

4.4 Gestaciones IAC en parejas serodiscordantes

El número total de gestaciones IAC recogidas en parejas serodiscordantes en el 2.010 fue 62. El porcentaje de gestaciones por ciclos ha sido de 14,5%.

4.5 Gestaciones múltiples en función del tipo de IA

Se observa un porcentaje de gestaciones múltiples de 12,5% en IAC y de 13 en IAD. El porcentaje de embarazos gemelares con IAC es del 10,9% frente al 11,3% del IAD. El porcentaje de embarazos triples es del 1,4% para IAC y 1,6% para IAD. Y, por último, el porcentaje de embarazos de más de 3 sacos es 0,3% para IAC y 0,1 para IAD.

Tipos de embarazo			
	IAC	IAD	Total
Únicos	2.492 (87,5%)	1.161 (87,0%)	3.653 (87,3%)
Gemelares	310 (10,9%)	151 (11,3%)	461 (11,0%)
Triples	39 (1,4%)	21 (1,6%)	60 (1,4%)
> 3 sacos	8 (0,3%)	2 (0,1%)	10 (0,2%)
Total múltiples	357 (12,5%)	174 (13,0%)	531 (12,7%)
Total gestaciones	2.849 (100,0%)	1.335 (100,0%)	4.184 (100,0%)



La siguiente tabla muestra un resumen para la evolución conocida de los embarazos. En IAC, el 23,7% de los embarazos tuvo una evolución desconocida. En IAD, este porcentaje fue del 22,5% y para el total de IA, la evolución fue desconocida en el 23,4% de los embarazos.

Evolución de los embarazos			
	IAC N (%)	IAD N (%)	Total N (%)
Partos	1.655 (76,2%)	762 (73,7%)	2.417 (75,4%)
Abortos	481 (22,1%)	246 (23,8%)	727 (22,7%)
Ectópicos	37 (1,7%)	26 (2,5%)	63 (2,0%)
Total gestaciones con evolución conocida	2.173 (100,0%)	1.034 (100,0%)	3.207 (100,0%)

4.6 Gestaciones múltiples en función de la edad

En IAC, la tasa de embarazos únicos es mayor en mujeres con una edad igual o superior a 40 años. La tasa de embarazos múltiples es superior en el grupo de mujeres con edad inferior a 40 años (12,8% frente a 4,2%).

Tipos de embarazo IAC en función de la edad			
	Mujer < 40 años	Mujer >= 40 años	Total
Únicos	2400 (87,2%)	92 (95,8%)	2492 (87,5%)
Gemelares	307 (11,2%)	3 (3,1%)	310 (10,9%)
Tripletos	38 (1,4%)	1 (1,0%)	39 (1,4%)
> 3 sacos	8 (0,3%)	0 (0,0%)	8 (0,3%)
Total múltiples	353 (12,8%)	4 (4,2%)	357 (12,5%)
Total gestaciones	2753 (100,0%)	96 (100,0%)	2849 (100,0%)

Se muestra a continuación la evolución de los embarazos. No se conoce la evolución de todos los embarazos, en IAC un 23,7% fue desconocida (23,2% en mujeres < 40 años y 39,6% en mujeres >= 40 años).

La tasa de abortos fue mayor en mujeres con una edad igual o superior a 40 años.

Evolución de los embarazos con IAC en función de la edad			
	Mujer < 40 años	Mujer >= 40 años	Total
Partos	1635 (77,3%)	20 (34,5%)	1655 (76,2%)
Abortos	444 (21,0%)	37 (63,8%)	481 (22,1%)
Ectópicos	36 (1,7%)	1 (1,7%)	37 (1,7%)
Total gestaciones con evolución conocida	2115 (100,0%)	58 (100,0%)	2173 (100,0%)



En IAD la tasa de embarazos múltiples es superior en el grupo de mujeres con una edad inferior a los 40 años, 13,5% frente a 7,7%.

Tipos de embarazo IAD en función de la edad			
	Mujer < 40 años	Mujer >= 40 años	Total
Únicos	1053 (86,5%)	108 (92,3%)	1161 (87,0%)
Gemelares	142 (11,7%)	9 (7,7%)	151 (11,3%)
Tripletos	21 (1,7%)	0 (0,0%)	21 (1,6%)
> 3 sacos	2 (0,2%)	0 (0,0%)	2 (0,1%)
Total múltiples	165 (13,5%)	9 (7,7%)	174 (13,0%)
Total gestaciones	1218 (100,0%)	117 (100,0%)	1335 (100,0%)

Se muestra a continuación la evolución de los embarazos. No se conoce la evolución de todos los embarazos, es decir, en IAD un 22,5% fue desconocido (22,3% en mujeres < 40 años y 24,8% en mujeres >= 40 años).

En IAD la tasa de abortos vuelve a ser mayor en el grupo de mujeres con una edad superior o igual a 40 años.

Evolución de los embarazos con IAD en función de la edad			
	Mujer < 40 años	Mujer >= 40 años	Total
Partos	710 (75,1%)	52 (59,1%)	762 (73,7%)
Abortos	214 (22,6%)	32 (36,4%)	246 (23,8%)
Ectópicos	22 (2,3%)	4 (4,5%)	26 (2,5%)
Total gestaciones con evolución conocida	946 (100,0%)	88 (100,0%)	1034 (100,0%)

4.7 Partos por gestación en relación a la edad

Partos por gestación en relación a la edad (IAC)			
Edad mujer	Partos	Gestaciones	% partos sobre gestaciones
Mujeres <40 años	1635	2753	59,4%
Mujeres >=40 años	20	96	20,8%
Total	1655	2849	58,1%

Partos por gestación en relación a la edad (IAD)			
Edad mujer	Partos	Gestaciones	% partos sobre gestaciones
Mujeres <40 años	710	1218	58,3%
Mujeres >=40 años	52	117	44,4%
Total	762	1335	57,1%



WEB: www.registrosef.com

BLOG: registrosef.wordpress.com



Partos por gestación en relación a la edad (IA)			
Edad mujer	Partos	Gestaciones	% partos sobre gestaciones
Mujeres <40 años	2345	3971	59,1%
Mujeres >=40 años	72	213	33,8%
Total	2417	4184	57,8%

4.8 Partos múltiples en función del tipo de IA

Observamos una tasa total de partos múltiples de 11,4% en IAC y de 12,3% en IAD. La tasa de partos gemelares con IAC es del 10,9% frente al 11,7% del IAD. El porcentaje de partos triples es del 0,5% para IAC y de 0,7% para IAD. Se ha registrado un único parto de más de 3 sacos (en IAC).

Tipos de partos			
	IAC	IAD	Total
Únicos	1466 (88,6%)	668 (87,7%)	2134 (88,3%)
Gemelares	180 (10,9%)	89 (11,7%)	269 (11,1%)
triples	8 (0,5%)	5 (0,7%)	13 (0,5%)
Cuádruples o más	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,04%)
Total múltiples	189 (11,4%)	94 (12,3%)	283 (11,7%)
Total partos	1655 (100,0%)	762 (100,0%)	2417 (100,0%)

4.9 Partos múltiples en función del tipo de la edad

En IAC la tasa de partos múltiples es superior en el grupo de mujeres con una edad inferior a los 40 años, 11,4% frente al 10%.

Tipos de partos IAC en función de la edad			
	Mujer < 40 años	Mujer >= 40 años	Total
Únicos	1448 (88,6%)	18 (90,0%)	1466 (88,6%)
Gemelares	178 (10,9%)	2 (10,0%)	180 (10,9%)
triples	8 (0,5%)	0 (0,0%)	8 (0,5%)
Cuádruples o más	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)
Total múltiples	187 (11,4%)	2 (10,0%)	189 (11,4%)
Total partos	1635 (100,0%)	20 (100,0%)	1655 (100,0%)



En IAD la tasa de partos múltiples es superior en el grupo de mujeres con una edad inferior a los 40 años, 12,8% frente a 5,8%.

Tipos de partos IAD en función de la edad			
	Mujer < 40 años	Mujer >= 40 años	Total
Únicos	619 (87,2%)	49 (94,2%)	668 (87,7%)
Gemelares	86 (12,1%)	3 (5,8%)	89 (11,7%)
Tripletos	5 (0,7%)	0 (0,0%)	5 (0,7%)
Cuádruples o más	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Total múltiples	91 (12,8%)	3 (5,8%)	94 (12,3%)
Total partos	710 (100,0%)	52 (100,0%)	762 (100,0%)

4.10 Complicaciones

Se ha presentado el síndrome de hiperestimulación ovárica en un 0,0957% de los ciclos de IA iniciados.

Complicaciones IAC+HAD		
	N	% sobre el total de ciclos
Síndrome de Hiperestimulación Ovárica	27	0,0957%
Infección	2	0,0071%
Reacciones alérgicas	3	0,0106%
Otras	3	0,0106%
Reducción embrionaria	16	0,0567%
Total ciclos IAC+HAD		28.204