

Protocolo de Infertilidad de la Clínica de Especialidades de la Mujer, 2012

Tte. Cor. M.C. Cuauhtémoc Villagómez-Rodríguez,* Tte. Cor. M.C. Gonzalo García-Guerrero,**
Mayor M.C. Librado Cordero-Hernández,*** Gral. de Bgda. M.C. René Gutiérrez-Bastida****

Clínica de Infertilidad. Clínica de Especialidades de la Mujer. Ciudad de México.

RESUMEN

La incidencia de infertilidad a nivel mundial va en aumento, reportándose cifras que varían de 15 a 20%. En nuestro país, las estadísticas nos demuestran que la incidencia de la misma se ubica alrededor del 15%. En la Clínica de Especialidades de la Mujer no estamos exentos de este aumento, lo que se demuestra al analizar las estadísticas del año 2011, en las cuales se puede documentar que, de las subespecialidades que existen, la de Biología de la Reproducción es la que ocupa el primer lugar en demanda de consulta médica. En nuestro hospital actualmente contamos con los recursos humanos y tecnológicos suficientes para ofrecer a nuestras pacientes tratamientos de alta complejidad, de acuerdo con los avances científicos y tecnológicos en el área de la Reproducción Humana, motivo por el cual creemos necesario un protocolo de atención para pacientes de infertilidad.

Palabras clave: Infertilidad, Biología de la Reproducción, Reproducción Humana.

Introducción

La incidencia de infertilidad se mantiene con una tendencia al aumento en los últimos años a nivel mundial, reportándose cifras de varían de 15 a 20%. Entre los factores que se mencionan como responsables de este aumento destaca de manera principal, la tendencia a posponer los embarazos para edades avanzadas, además de incremento de las enfermedades de transmisión sexual, la polución ambiental, la disminución de la fertilidad masculina, el aumento de la obesidad mundial, el aumento en el consumo de sustancias nocivas como el cigarro, alcohol y drogas, el uso indiscriminado de an-

Protocol Infertility Clinic Women's Specialties, 2012

SUMMARY

Infertility incidence is increasing worldwide, reporting figures ranging from 15 to 20%. In our country, the statistics show that the incidence of it is located around 15%. In the Specialty Clinic Women are not exempt from this increase, which is demonstrated by analyzing the statistics of 2011, in which you can document that, there are subspecialties, the Biology of Reproduction is the which ranks first in demand for medical consultation. In our hospital, we currently have human resources and technological resources to provide our patients highly complex treatments, according to the scientific and technological advances in the area of human reproduction, which is why we need a protocol of care for infertility patients.

Key words: Infertility, Reproductive Biology, Human Reproduction.

ticonceptivos, entre otros¹ (las definiciones^{2,3} y glosario de términos usados en este artículo se encuentran publicados en las páginas finales).

En México, a pesar de no tener estadísticas muy confiables, se cree que la incidencia global de infertilidad, se encuentra en alrededor de 15%. En la Clínica de Especialidades de la Mujer, hospital de tercer nivel de atención médica en Ginecología, Obstetricia y Neonatología, dependiente de la Dirección General de Sanidad, a su vez depende de la Secretaría de la Defensa Nacional (SEDENA), no estamos exentos de este aumento y de igual manera tenemos cada vez más una mayor demanda de problemas de esterilidad. Este hecho se demuestra al analizar las estadísticas de demanda

* Subjefe de la Sección de Urgencias y Adscrito a la Clínica de Fertilización Asistida, Clínica de Especialidades de la Mujer. ** Jefe de la Sección de Urgencias y Adscrito a la Clínica de Fertilización Asistida, Clínica de Especialidades de la Mujer. *** Jefe de la Clínica de Fertilización Asistida, Clínica de Especialidades de la Mujer. **** Director de la Clínica de Especialidades de la Mujer.

Correspondencia:

Tte. Cor. M.C. Cuauhtémoc Villagómez-Rodríguez
Clínica de Especialidades de la Mujer

Recibido: Marzo 14, 2012.

Aceptado: Abril 25, 2012.

de la consulta. En el año 2011 se dieron en nuestro hospital 22,480 consultas, de las cuales, la consulta de Ginecología General realizó 10,877 consultas, al analizar el número de consulta de las diferentes sub-especialidades, encontramos que la de Biología de la Reproducción fue la sub-especialidad con mayor número de consultas otorgadas, siendo éstas un total de 2,588, lo que la ubica en primer lugar de demanda de consulta de las sub-especialidades, actualmente esta consulta es efectuada por un total de dos médicos con especialidad en esta área. Por las razones anteriormente expuestas, creemos que es necesario que exista un protocolo de manejo de la pareja infértil.⁴

El proceso de reproducción humana inicia con el depósito de espermatozoides dentro de la vagina durante una relación sexual, el espermatozoide migra a través del cérvix y la cavidad uterina a la trompa de Falopio donde encuentra al óvulo y lo fertiliza, el embrión viaja de regreso por la trompa de Falopio a la cavidad uterina donde se implanta, esto requiere una ovulación adecuada, un transporte adecuado del espermatozoide y del óvulo en el tracto reproductivo, esto influenciado por el control endocrino, tiempo y frecuencia de las relaciones sexuales, esta última ofrece una mayor oportunidad de embarazo cuando es cada dos a tres días, el estado de salud del hombre y la mujer también influyen en la reproducción, la edad principalmente en la mujer, el peso de la mujer que puede afectar cuando presenta un índice de masa corporal mayor de 29 y menor de 19, el tabaquismo, el etilismo, las drogas y la ocupación laboral. En la población general se estima que el 84% de las mujeres conciben dentro de un año de relaciones sexuales regulares sin protección.

Se acepta que la infertilidad afecta al 10-15% de las parejas, presentando a partir de la década de los 90's una escalada en la demanda en los servicios dedicados a atender esterilidad, presentándose como un problema de salud pública en algunos países. En las parejas con infertilidad, hasta en 30% no se identifica la causa, en 27% es atribuida a las alteraciones en la ovulación, 14% a un factor tubárico, 19% al factor masculino y un 39% de los casos a ambos componentes.

Sin embargo, un estudio de la OMS de 8,500 parejas estériles en 1992 encontró causas de esterilidad atribuidas al componente femenino en 37%, al componente masculino en 8%, ambos componentes en 35%, sin lograr encontrar la causa en 5 y 15% de las parejas consiguieron el embarazo durante el estudio.³

Las enfermedades identificadas con mayor frecuencia en la mujer son trastornos de ovulación en 40%, con particular importancia en este rubro de la edad, la cual tiende a seguir aumentando por la postergación de la fecha del primer embarazo; la patología pélvica y de las trompas en 40%, inexplicable en 10% y problemas poco frecuentes como anomalías anatómicas o enfermedades tiroideas en 10%. Por lo anterior es más frecuente que las mujeres soliciten ayuda de los profesionales de esterilidad, los cuales en la actualidad cuentan con más conocimientos y diversos me-

dios para ofrecer soluciones a la diversa problemática de las parejas estériles.⁴

Factores de riesgo

- Infecciones: (enfermedad inflamatoria pélvica, tuberculosis genital).
- Toxicomanías.
- Envejecimiento. (Postergación del embarazo) La edad de la mujer es el factor más importante y se sabe bien que la fertilidad de la mujer empieza a disminuir hacia la mitad de la treintena. Se acepta que la fecundidad mensual de una mujer pasa de 8% a los 35 años, a 3% a los 38 años, a esta edad, el porcentaje de mujeres infértiles puede llegar hasta 50%.
- Cirugías pélvicas previas.
- Amenorrea u oligoovulación, como en el Síndrome de Ovarios Poliquísticos.
- Falta de descenso testicular.
- Tratamientos oncológicos.
- Algunas otras enfermedades como endometriosis, miomatosis uterina (principalmente miomas submucosos), pólipos endometriales, sinequias intrauterinas, algunas malformaciones uterinas, etc.

Diagnóstico

En general, se toma a la pareja con incapacidad para concebir tras un año de relaciones sexuales frecuentes en periodo fértil y no protegidas, lo cual se basa en la posibilidad de embarazo de las parejas fértiles que es de 20% mensual, llegando a 84% de tasa acumulada de embarazo en un año, alcanzando hasta 92% a los dos años.⁷

Criterios de inclusión

- Edad de la mujer menor de 40 años.
- Edad del hombre menor a 50 años.
- La pareja deberá someterse a una valoración psicológica que garantice la estabilidad emocional y la salud psicológica de ambos.
- Pacientes sin enfermedades que pongan en riesgo su vida con el logro del embarazo o bien que puedan transmitir la a sus hijos.
- Pacientes con un índice de masa corporal menor a 30.
- Parejas constituidas legalmente en matrimonio o bien en concubinato demostrado.
- Pacientes que tengan menos de dos hijos vivos.
- En caso de que se utilice semen de donador, la muestra debe ser de un donador anónimo y proporcionado por un banco de semen que cumpla con los requisitos legalmente requeridos.

Criterios de exclusión

- Edad de la mujer mayor de 40 años.
- Edad del hombre mayor de 50 años.

- Pareja que tenga algún tipo de inestabilidad emocional y/o psicológica, demostrada en la valoración psicológica que se deben realizar ambos.
- Pacientes que tengan alguna enfermedad que ponga en riesgo su vida con el embarazo o bien, que se pueda transmitir en forma hereditaria a su descendencia.
- Pacientes con un índice de masa corporal mayor de 30.
- Pacientes solteras.
- Pacientes que tengan 2 o más hijos vivos con su pareja actual.
- Pacientes con antecedentes de dos o más cesáreas.
- En caso de que se tenga que usar semen de donador, que la pareja no acepte muestra de banco de semen (que quieran, por ejemplo, que sea donador un familiar que no se haya realizado ningún examen para verificar que no hay riesgo de transmitir enfermedades).

Clasificación de la infertilidad

- Primaria.
- Secundaria.

1. Historia Clínica: El primer contacto con la pareja es un momento fundamental para demostrar nuestro interés por su caso, tranquilizarlos y ganar su confianza. La presencia de la pareja en este interrogatorio inicial es fundamental, ya que las decisiones que se tomen con respecto al estudio y tratamiento afectará a la pareja, asimismo, es la oportunidad de obtener un consentimiento informado, teniendo la oportunidad la pareja de decidir en relación a los cuidados, estudios y tratamientos ofrecidos basados en evidencia, informando inicialmente en forma verbal y posteriormente por escrito. Se debe explicar el efecto psicológico que presenta una pareja en estudio y tratamiento de infertilidad, la cual puede alterar su relación de pareja, presentando incluso una disminución de la libido y de la frecuencia de relaciones sexuales, lo cual puede hacerse parte del problema de infertilidad. (Recomendación grado C).^{4,7,8}

Datos importantes en la primera visita:

- **Edad:** La fertilidad disminuye con la edad, aunque el efecto de la edad en la fertilidad masculina es menos clara, la fertilidad en la mujer de más 35 años con relaciones sexuales regulares sin protección disminuye a los dos años de 94 a 77%. (Recomendación grado C).⁸ Lo anterior puede deberse a varios factores como el envejecimiento del ovario, la disminución de la calidad ovocitaria, aumento de patología médica y ginecológica, en los hombres el envejecimiento se acompaña de una disminución en la calidad del esperma. El índice de fertilidad mensual en parejas jóvenes con coitos regulares es de 20 a 25% por ciclo, en parejas de 40-45 años es de 5% por ciclo.
- **Años de esterilidad:** El tiempo de duración de la esterilidad se considera con una relación inversa, a mayor tiem-

po de esterilidad menor posibilidad de lograr el embarazo.

Datos generales de la pareja la pareja:

- **Antecedentes heredo-familiares:** Alteraciones endocrínicas, edad de la menopausia en la madre, número de hermanos de la paciente y fertilidad probada de éstos. Alteraciones genéticas y malformaciones congénitas en los familiares directos.
- **Antecedentes personales no patológicos:** Lugar de residencia y nivel de estudios es importante para valorar la comprensión del manejo de reproducción y la disponibilidad para el mismo, características de su vida sexual.

Se tiene que hacer especial referencia a:

- **La ocupación:** Es importante, ya que el mismo puede influir en la pareja para obtener el embarazo y puede reducir directamente la fertilidad en la pareja. Como la exposición a pesticidas, metales, rayos X, aumento de la temperatura testicular. (Recomendación grado C).
- **El Tabaquismo:** Reduce la fertilidad en la mujer y ésta puede afectarse aun cuando sólo sea una fumadora pasiva (Recomendación grado B),⁸ por lo cual se le debe indicar asistir a un grupo de tratamiento para suspender el tabaquismo. El tabaquismo en el hombre se ha informado que reduce la calidad del semen.⁹
- **Etilismo:** Cuando se consuma de una a dos copas una a dos veces por semana no causa alteraciones, sin embargo eventos de intoxicación aumenta el riesgo de alteraciones en el desarrollo fetal, en el hombre el excesivo consumo de alcohol reduce la calidad del semen. (Recomendación grado B).⁸
- El uso de medicamentos y drogas de recreación también disminuye la fertilidad de la pareja.
- **El peso:** El peso de la mujer que afecta la fertilidad cuando presenta un índice de masa corporal mayor de 29 y menor de 19, observándose que las mujeres con índice de masa corporal mayor de 29 requieren de mayor tiempo para lograr el embarazo, asimismo, las pacientes con este índice de masa corporal que tienen problemas para ovular, muchas reinician la ovulación con la reducción de peso, aumentando su oportunidad de embarazo y si reducen el peso con dieta y ejercicio pueden lograr el embarazo, (Recomendación grado A),⁸ también las pacientes que presentan un índice de masa corporal menor de 19 pueden presentar menstruaciones irregulares o no menstruar, por lo que en ellas el simple incremento de peso aumenta la posibilidad de embarazo (Recomendación grado B).⁸ El hombre con índice de masa corporal mayor de 29 también presenta una reducción de la fertilidad. (Recomendación grado C).⁸⁻¹⁰
- **Inmunizaciones:** Se deben de investigar inmunización sobre todo para rubéola y en caso de no presentar la inmunización ofrecerle la aplicación de la vacuna y reco-

mendarle protección anticonceptiva cuando menos un mes posterior a la aplicación de la misma. (Recomendación grado D).⁸

- **Citología Cervical:** Antes de iniciar el estudio y tratamiento por infertilidad es recomendable efectuar la citología cervical a todas las pacientes, se les debe indicar como suplemento de la dieta ácido fólico de preferencia al menos 12 semanas antes del embarazo para reducir el riesgo de tener un bebé con defectos del tubo neural. La dosis recomendada es de 0.4 mg por día, si la pareja presenta el antecedente de un niño con defecto del tubo neural, o en aquellas que reciben tratamiento anti-epiléptico, la dosis es mayor, 5 mg por día es recomendado. (Recomendación grado A).⁸
- **Antecedentes personales patológicos:** Antecedentes médicos: ¿Puede tolerar un embarazo? ¿Sería un riesgo no tolerable un embarazo gemelar? Alteraciones endocrinológicas (diabetes, hipotiroidismo).
- **Antecedentes quirúrgicos:** especialmente antecedentes quirúrgicos ginecológicos y abdominales que pueden dejar adherencias.

Infecciones de transmisión sexual

- **Antecedentes gineco-obstétricos:** La edad a la cual presento su primer ciclo menstrual, inicio de vida sexual activa, sangrado menstrual, su regularidad, la cantidad y la presencia de dolor, duración, paridad, frecuencia coital, dismenorrea (que podría hacer sospechar un problema de endometriosis), saber si usó dispositivo intrauterino (DIU). Antecedentes de alteraciones ováricas, miomas uterinos (su tamaño y ubicación pueden suponer un problema a la hora de conseguir un embarazo), infecciones pélvicas (adherencias, obstrucciones tubáricas), antecedentes de patología cervical (cono cervical que pudieran poner de manifiesto una incompetencia cervical o una alteración en la anatomía del mismo), legrados uterinos que puedan haber afectado al endometrio (adherencias o metritis).

Datos importantes del varón

- **Antecedentes familiares:** Número de hermanos del paciente y fertilidad probada de éstos. Alteraciones genéticas y malformaciones congénitas en los familiares directos.
- **Antecedentes personales patológicos y no patológicos:** Existencia de malformaciones congénitas al nacimiento, con especial significación en aquellas genitourinarias, situación de los testículos intra o extra escrotales en el nacimiento y si precisó tratamiento médico o quirúrgico para su normalización. Datos sobre el desarrollo puberal y sexual, enfermedades de transmisión sexual, enfermedades infecciosas (orquitis, epididimitis, deferentitis) y traumáticas sobre el contenido escrotal.

Patologías que afecten a otros sistemas, con especial importancia las endocrinopatías, ya sea por su repercusión directa o por la de su tratamiento, sobre la fertilidad. Así como la patología respiratoria (fibrosis quística, Síndrome del cilio inmóvil) y la urinaria, especialmente la infecciosa del bloque próstata-vesicular.

Antecedentes quirúrgicos: Corrección de malformaciones congénitas realizadas en la infancia, desde grandes malformaciones, hasta otras más frecuentes como es la corrección quirúrgica del hipospadias o la orquidopexia y también los eventos quirúrgicos sobre el cuello vesical y la región herniaria.

En edades más avanzadas son de interés la cirugía sobre el área inguino-escrotal que puede lesionar la vía seminal y la cirugía pelviana que puede provocar alteraciones eyaculatorias y eréctiles.

Cada día es mayor el número de sustancias ambientales, tóxicas y medicamentos que se relacionan con la actividad humana en las sociedades industrializadas, muchos de estos elementos están demostrando tener una alta influencia en el aparato reproductor del varón. El conocimiento de estas notas es imprescindible en el estudio del varón estéril para un correcto tratamiento etiológico.

- **Historia sexual:** Es importante investigar sobre la frecuencia coital de la pareja. Coitos excesivamente frecuentes o marcadamente infrecuentes, repercutirán negativamente sobre la posibilidad de un embarazo. Un ejemplo representativo de esta situación son aquellas parejas que, por razones laborales, se encuentran separadas durante largos periodos de tiempo, para las que su espera razonable de embarazo, estará más en relación con el tiempo de convivencia que con un periodo predeterminado de tiempo. La frecuencia de las relaciones sexuales que ofrece mayor oportunidad de embarazo es la que se lleva a cabo cada 2 a 3 días, (Recomendación grado C) no se recomienda por el estrés ajustarlas al periodo de ovulación, sin embargo lo manejamos por la cuestión laboral.⁸⁻¹¹

La falta de erección y la eyaculación precoz grave, imposibilitan la deposición intravaginal del semen, factor esencial para la consecución del embarazo, lo que sin embargo no queda comprendido en la definición de infertilidad. La existencia de determinados hábitos sexuales, en ocasiones por desconocimiento de la mecánica sexual normal, puede hacer imposible el embarazo. No es infrecuente encontrarnos con parejas en las que, tras varios años de relaciones, no ha existido nunca penetración o que utilizan cremas lubricantes vaginales con efectos espermicidas.

Revisión de estudios, tratamientos y reportes anteriores:

Es importante valorar los estudios realizados por la pareja, tratando de evitar duplicar los mismos, para disminuir tiempo y costo en ellos, de la misma forma se interrogará

sobre tratamientos recibidos y los resultados obtenidos, para poder determinar el mejor método o técnica reproductiva.

2. Inicio del estudio de la pareja infértil: El estudio de la pareja infértil se iniciara después de 12 meses de relaciones sexuales regulares no protegidas en el periodo fértil y no lograr el embarazo en mujeres de 18 a 35 años. Se iniciara el estudio a los 6 meses en parejas con edad materna mayor de 35 años, o pacientes que presenten amenorrea, oligomenorrea, antecedente de enfermedad inflamatoria pélvica o antecedente en el factor masculino de enfermedad testicular o testículo no descendido, o bien paciente pendiente de tratamiento oncológico. (Recomendación grado C).^{8,11-16}

3. Estudios Básicos: Pareja con edad de la mujer menor de 32 años, ciclos regulares, sin antecedentes de riesgo para la fertilidad:

- *Analítica general:* BH, QS, EGO, PTH, HIV, anticuerpos anti-hepatitis B y C. Cultivo de exudado vaginal en busca *Chlamydia* y *Mycoplasma*

- *Hormonales:* Hormona-anti Mulleriana (AMH) cualquier día.¹⁷

El 3er día del ciclo: FSH, LH, E2 y testosterona.

Progesterona sérica entre los días 21 a 23 del ciclo (indicativo indirecto de ovulación si es > 10 ng/dL).

Realizar también el estudio de prolactina sérica y perfil tiroideo. (Recomendación grado C).

Las pacientes con desórdenes ovulatorios por hiperprolactinemia, se les puede recomendar agonistas de la dopamina como la bromocriptina por que es segura en el embarazo y su costo es mínimo. (Recomendación grado A). Sin embargo, un estudio comparando la bromocriptina con la cabergolina en pacientes con amenorrea por hiperprolactinemia muestra a la cabergolina superior en restaurar la ovulación e incrementar la tasa de embarazo. (Evidencia 1b).⁸

- *Ultrasonografía:* El ultrasonido transvaginal es elemental en el estudio de la pareja estéril como valoración del útero (tamaño, forma, malformaciones), de la cavidad endometrial (hiperplasias, deformidades), así como determinar la presencia de leiomiomas uterinos (interesa saber número, tamaño y localización), algunas alteraciones tubáricas y presencia de quistes y masas en los anexos, incluyendo recuento de folículos antrales, es decir, patología orgánica valorable como endometriosis, hidrosálpinx, pólipos endometriales, miomas submucosos, sinequias y malformaciones uterinas). Previo a la evaluación uterina y tubárica, se debe solicitar la prueba de *Chlamydia trachomatis* (Recomendación grado B).^{8,15} en caso de resultar positivo, dar tratamiento específico a la pareja y contactos. Dar antibiótico profiláctico en caso de una instrumentación uterina y no tener prueba de *Chlamydia trachomatis*, siendo de elección la doxiciclina 100 mg cada 12 horas por cinco días.

- *Histerosalpingografía:* Es el estudio de base para valorar permeabilidad tubárica y cavidad uterina en pacientes sin antecedente de enfermedad inflamatoria pélvica aguda, embarazo ectópico o endometriosis. (Recomendación grado B).⁸

Se realiza de dos a cinco días después del fin de la menstruación, con un riesgo de infección de 1%, se puede utilizar la eritrosedimentación para decidir si se realiza o no la prueba. Nos da información sobre permeabilidad tubárica, morfología de la cavidad endometrial y de posibles adherencias peritoneales. Se ha observado que aumenta la fertilidad tras esta prueba por actuar como un lavado mecánico de las trompas, elongar las trompas y puede romper adherencias peritoneales, puede estimular los cilios de las trompas, puede mejorar el moco cervical, el yodo puede ejercer un efecto bacteriostático sobre las membranas mucosas y disminuye *in vitro* el ethiodol la fagocitosis por parte de los macrófagos peritoneales contribuyendo con la inhibición de la liberación de citoquinas y disminución de la fagocitosis de los espermatozoides.

- *Pareja de la paciente:* En inducción de ovulación se solicitará seminograma o espermatobioscopía directa (EBD) y espermocultivo, y en caso de requerir alguna técnica de reproducción de alta complejidad BH, QS, EGO, PFH, HIV, anticuerpos anti-hepatitis B y C.

4. Estudios complementarios:

- *Sonohisterografía:* Cuando haya la sospecha clínica de patología intrauterina, ya que es más sensible para identificar pólipos endometriales, sinequias intrauterinas o miomas submucosos. Consiste en la inyección de solución fisiológica, con base de albúmina, con solución de contraste de micro burbujas de galactosa en galactosa (Echovist), o solución salina en la cavidad uterina con los catéteres diseñados especialmente para este estudio o bien con un catéter pediátrico Foley No. 8, con un balón inflado en el cuello seguido de ultrasonografía del útero.

- *Prueba post coital:* No se efectúa de rutina en el estudio de infertilidad por no tener un valor predictivo en la tasa de embarazo. (Recomendación grado A). Llamada también prueba de Sims-Hühner, nos proporciona información sobre la receptividad del moco cervical y la capacidad de los espermatozoides de llegar y sobrevivir en el moco. Se realiza cercano al pico de LH, calculado por los ciclos previos, por la curva de temperatura o ultrasonografía, dos a ocho horas después del coito, sin tener relaciones sexuales 48 horas antes del examen poscoital; se obtiene la muestra con una pinza de pólipo nasal o una jeringa de tuberculina, se observa:

Filancia (spinnbarkeit) 8 a 10 cm, el moco contiene 95-98% de agua a mitad del ciclo, acelular, claro y abundante, con formación de hoja de helecho.

Número de espermatozoides: 21 o más por campo de alta definición se asocia con un recuento superior a los

20 millones por mL, lo que nos permite pensar en un coito adecuado, ya que si no se encuentran espermatozoides se debe de interrogar sobre el coito, El número de espermatozoides vivos por campo es variable pero se piensa que 5-10 por campo o más no presenta diferencias estadísticas en el número de fecundación, pero cuando se encuentran muertos se debe valorar el pH del moco, si se encuentran móviles pero sin avanzar se puede sospechar alteraciones inmunológicas.

Un moco inadecuado se puede tratar con 0.625-1.25 mg por día de estrógenos conjugados en los ocho a nueve días anteriores al momento en que se espera la ovulación y en casos refractarios se pueden administrar 5 mg de estrógenos conjugados unos días antes de la ovulación. Este estudio, actualmente ya casi no se utiliza, ya que el tratamiento en esterilidad desconocida o por alteración cervical se maneja con inseminación intrauterina.

- **Biopsia de endometrio:** Defecto en la fase lútea se ha definido como un defecto en la secreción de progesterona por el cuerpo lúteo o un defecto en la respuesta del endometrio al estímulo hormonal, resultando un endometrio inadecuado para la implantación del blastocisto y el subsecuente embarazo, este defecto es estimado en 3 a 20% de la población infértil y en 23 a 60% de las mujeres con aborto recurrente. (Nivel 3 de Evidencia).^{8,18} Sin embargo, no hay un consenso para evaluar la fase lútea en las pacientes en estudio de infertilidad, porque no hay evidencia de que el tratamiento médico para el defecto de la fase lútea impacte la tasa de embarazo. (Recomendación grado B).^{8,18-19}
- **Laparoscopia:** Es recomendada en las pacientes que presentan antecedentes de enfermedad inflamatoria pélvica aguda, embarazo ectópico o endometriosis, con la cual se evalúa la patología tubárica y otra patología pélvica al mismo tiempo. (Recomendación grado A).^{8,20}
- **Histeroscopia:** No está recomendada como parte inicial de estudio de infertilidad a menos que exista una indicación clínica, ya que la efectividad del manejo quirúrgico de algunas anomalías uterinas no se encuentra bien establecida. (Recomendación grado B).^{8,21,22}
- **Inhibina B:** La determinación de la Inhibina B para la valoración y seguimiento de la reserva ovárica es incierta y no es recomendada (Recomendación grado C).^{8,23,24}
- **Reserva Ovárica:** La prueba de la reserva ovárica actualmente tiene una limitada sensibilidad y especificidad en predecir fertilidad. Sin embargo, la mujer que tiene elevados los niveles de gonadotropinas, tiene una reducida fertilidad. (Recomendación grado C).^{8,25,26}
Se solicita la determinación de FSH, Estradiol e Inhibina B al tercer día del ciclo menstrual de la mujer, reportándose que unos niveles de FSH basales del día 3 al 4 del ciclo, por arriba de 10 mU/mL, se acompaña de una disminución en la tasa embarazo. Si se agrega el estradiol elevado el día tres del ciclo, acompañando los niveles de FSH citados anteriormente, se traduce como

mal pronóstico y disminuyen aun más las posibilidades de embarazo. (Ideal < 30 pg/mL, elevado > 75 pg/mL). La Inhibina B producida en las células de la granulosa en los folículos antrales, que disminuye la secreción de FSH en la pituitaria, es otro factor que nos ayuda a evaluar la reserva ovárica, cuando se reportan niveles por debajo de 45 pg/mL en día 3 del ciclo, se relaciona con un nivel de FSH y Estradiol elevado, lo que se traduce como una baja reserva ovárica o falla ovárica.

También se solicita la determinación de la AMH (hormona anti-Mülleriana) en cualquier día del ciclo, no modificándose por la toma de anticonceptivos orales o vaginales, con valores promedio normales de 1.5-3.3 ng/mL, con los cuales se espera una buena respuesta, si el resultado es inferior a 1.0 ng/mL se espera una mala o baja respuesta.^{27,28}

Actualmente, los indicadores más precisos para valorar la reserva ovárica lo constituyen el conteo de folículos antrales por medio de ultrasonido endovaginal, junto con la determinación de la hormona antimülleriana, aunque los más empleados son el conteo de folículos antrales con determinación de FSH y estradiol en día 3 del ciclo.²⁶

- **Prueba de test de clomifeno:** Utilizada para valorar la reserva ovárica, se lleva a cabo con una determinación inicial al 3er día del ciclo de los niveles séricos de FSH, estradiol e inhibina B, con administración de 100 mg de clomifeno del 5o. al 9o. día del ciclo y nueva determinación de FSH, Estradiol e Inhibina B. Si el FSH se reporta por arriba de 10U/l al día 3, si los niveles séricos aumenta en la segunda determinación del día 10 o bien si la suma de las dos valoraciones resulta mayor de 26 U/l, se traducirá como mal pronóstico reproductivo y respaldará el diagnóstico de baja reserva ovárica.²⁹ Se puede acompañar con la determinación sérica de Estradiol, la cual si resulta mayor de 75 pg/mL, apoyará la baja reserva, al igual que si se reportan niveles de bajos de Inhibina B (< 45 pg/mL).

Valor de los diferentes estudios:

- **Seminograma:** El estudio del semen es la base de la valoración diagnóstica del varón en la pareja estéril. El semen "normal" está compuesto por espermatozoides en suspensión en secreciones provenientes de los testículos y los epidídimos, los cuales se mezclan en el momento de la eyaculación con secreciones de la próstata, las vesículas seminales y las glándulas bulbouretrales. El resultado final es un fluido viscoso que constituye el eyaculado. La concentración, movilidad y morfología espermáticas son los principales parámetros que se analizan en un seminograma, además de otros como el volumen del eyaculado, viscosidad, licuefacción, recuento de células de espermatogénesis, de descamación y leucocitos presentes en la muestra, autoaglutinación y pH.³⁰⁻³¹

Los parámetros seminales pueden variar ampliamente entre diferentes muestras de un mismo varón por lo que es totalmente necesario para establecer un diagnóstico, determinar los valores medios y las tendencias de cada parámetro. Por ello, se han de solicitar como mínimo dos seminogramas, si las dos muestras solicitadas presentan parámetros muy dispares, será necesario solicitar una o dos muestras más para determinar correctamente como es el seminograma del varón que estamos estudiando. Los estudios que se realizan en la totalidad de la población espermática no definen la capacidad fecundante de los pocos que llegan al lugar de la fecundación. Sin embargo, el estudio del semen provee de información esencial sobre el estado clínico del individuo. Si bien las conclusiones que se desprenden de la interpretación del seminograma son suficientes para establecer el diagnóstico de esterilidad debida a causas masculinas, hemos de considerar siempre el seminograma como una orientación diagnóstica que puede explicar la esterilidad en una pareja.³⁰ Algunos autores recomiendan el empleo de antioxidantes para ayudar a concebir a las parejas que se encuentran en tratamiento de reproducción, empleando entre otros: Vitamina E, L-carnitina, zinc y magnesio. (*Cochrane Database Syst Rev*. Published online January 19, 2011.)

La valoración de las muestras de semen según criterios de la Organización Mundial de la Salud (1999)

Volumen: 2.0 mL o más.

Tiempo de licuefacción: dentro de 60 min.

PH: 7.2 o más.

Concentración espermática: 20 millones por mL o más.

Número total de espermatozoides: 40 millones por eyaculado o más.

Motilidad: 50% o más de motilidad (A) + (B) o 25% o más con motilidad progresiva (A) dentro de los primeros 60 minutos después de la eyaculación.

Vitalidad: 75% o más vivos.

Leucocitos: menos de 1 millón por mL.

Morfología: 15 a 30%.

Grado de motilidad (A): Motilidad progresiva rápida.

Grado de motilidad (B): Motilidad progresiva lenta.

Grado de motilidad (C): Motilidad no progresiva (*in situ*).

Grado de motilidad (D): Inmóviles.

Teniendo en cuenta los criterios mencionados anteriormente, se definen las siguientes variaciones del semen respecto los valores de referencia:

Oligozoospermia: Concentración espermática inferior a 20 millones/mL.

Astenozoospermia: Movilidad (A) (B) inferior al 50%, o menor de 25% grado (A) en los primeros 60 minutos después de la eyaculación.

Teratozoospermia: Número de espermatozoides normales inferior al 30%.

Oligoastenoteratozoospermia: Perturbación respecto los valores de referencia de las tres variables.

Azoospermia: Ausencia de espermatozoides en el eyaculado.

Aspermia: Ausencia de eyaculado.

En la más reciente edición del Manual para el examen y procesamiento del Semen, de la Organización Mundial de la Salud (OMS), realizado en el 2010 (quinta edición), el cual es elaborado por un grupo de expertos, se amplían los límites inferiores considerados como normales, con lo cual, teóricamente, debería disminuir el número de casos por infertilidad masculina, lo cual es muy discutible y ha creado polémica sobre su verdadera utilidad práctica, sobre todo entre los andrólogos, quienes no comparten de manera unánime, estos cambios realizados por la OMS (2011). Según estos nuevos parámetros, los límites inferiores normales son: volumen 1.5 mL, número total de espermatozoides por eyaculado: 39 millones, concentración: 15 millones/mL, movilidad total (progresiva y no progresiva, %): 40%, motilidad progresiva, %: 32%, vitalidad (vivos, %): 58%, morfología (formas normales, %): 4% criterios de Kruger.³¹⁻³³

- **La prueba de anticuerpos antiesperma:** No se recomienda porque no hay evidencia de la efectividad del tratamiento para el mismo. Si el resultado del primer seminograma es anormal, se debe de recomendar repetirlo, (Recomendación grado B), el seminograma confirmatorio se debe de realizar idealmente tres meses después del análisis inicial, por la duración de ciclo de formación del espermatozoide, sin embargo, si la alteración es azoospermia u oligozoospermia severa, debe repetirse el estudio lo más pronto posible.³⁰
- **Curva de temperatura basal matinal:** Curva bifásica (ovulación; > 36.6 °C, o elevación de cinco décimas por diez días aproximadamente) o monofásica (no-ovulación; < 36.6 °C). No es predictiva de ovulación y no es recomendada. (Recomendación grado B).^{8,34,35}
- **Estudio genético:** Se efectúa en las pacientes con diagnóstico de infertilidad de causa desconocida y pérdida gestacional recurrente y hombres con azoospermia u oligozoospermia severa.

Tratamiento

El tratamiento específico dependerá del factor causal encontrado, como puede ser **Endocrino-ovárico, cervical, uterino, tubo peritoneal y masculino.**

Ovárico

- **Inducción de ovulación:** El primer ciclo de FIV se llevó a cabo en un ciclo natural, se realizaba la punción de un folículo y se trataba de obtener el oocito y de que

éste fecundara, con lo cual la tasa de gestación por ciclo era muy pobre, por lo que se inició el empleo de los inductores de ovulación para obtener más oocitos, más embriones y mejores tasas de embarazo por ciclo, el primero utilizado fue el citrato de clomifeno y más tarde las gonadotropinas urinarias, posteriormente en los 1980s, la aparición del GnRH agonista, modificó con su adición las pautas de manejo de las FIV, logrando eliminar la luteinización prematura; para los 1990s, aparecieron varios protocolos dirigidos principalmente para las pobres respondedoras, entre los cuales se encuentra el «Flare», así como la disminución de la dosis de GnRH análogo. A mediados de los 1990s aparecieron las gonadotropinas recombinantes, y en los 2000s llegó el GnRH antagonista que igualmente se emplea en las pobres respondedoras.

- **Problemas de ovulación:** La anovulación y oligoovulación son alteraciones que se estiman como causa de infertilidad femenina en 21%, la OMS clasifica estas alteraciones en tres grupos:
 - **Grupo I:** Insuficiencia o falla hipotálamo-hipofisiaria: (Amenorrea hipotalámica o hipogonadismo hipogonadotrófico), compuesto por mujeres con niveles bajos de gonadotropinas endógenas, prolactina normal y escasa producción de estrógenos endógenos, ésta es causa en 10% de los desórdenes de ovulación, por ejemplo, falla en el desarrollo folicular del ovario resultando una amenorrea hipoestrogénica, puede haber deficiencia aislada de gonadotropinas como en el síndrome de Kallmann, anorexia nerviosa, estrés, etc.).
 - **Grupo II:** Disfunción hipotálamo hipofisiaria: Se caracterizan por desórdenes en las gonadotropinas y estrógenos normales, ésta es la causa de 85% de las alteraciones ovulatorias, resultando en oligo-amenorrea anovulatoria, predominando las mujeres con ovarios poliquísticos. Los ovarios poliquísticos se presentan en 80-90% de mujeres con oligoamenorrea y 30% de las mujeres con amenorrea.
- La nueva definición para el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico requiere la presencia de dos de los siguientes tres criterios.^{34,35}
1. Oligo y/o anovulación.
 2. Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico.
 3. Imagen ecográfica de ovarios poliquísticos, con exclusión de otras etiologías.

- **Grupo III:** Falla ovárica: Pacientes con hipogonadismo hipergonadotrófico con bajos niveles de estrógenos, representa 4 a 5% de las mujeres con desórdenes ovulatorios.

Inducción de ovulación

- **Citrato de clomifeno e inhibidores de la aromataza:**
Indicación: Grupo II de la OMS.

Primera línea de tratamiento por hasta 12 meses. (Recomendación grado A).

Se requiere cuando menos el seguimiento por ultrasonido del primer ciclo ovulatorio, para valorar su respuesta y disminuir el riesgo de embarazo múltiple.

El clomifeno, agente no esteroide activo por vía oral, mezcla racémica de sus dos esteroisómeros, llamados originalmente isómeros *cis* y *trans*, hoy se les ha cambiado el nombre por citrato de zuclomifeno y citrato de enclomifeno. La similitud entre la estructura del clomifeno con la de una sustancia estrogénica es la clave de su mecanismo de acción, aunque el clomifeno tiene un efecto biológico estrogénico sumamente débil, su similitud estructural logra la captación y unión con los receptores de estrógenos. El clomifeno ocupa los receptores nucleares por períodos prolongados (semanas). El clomifeno modifica la actividad hipotalámica porque afecta la concentración de los receptores intranucleares de estrógenos, la cual se reduce por inhibición del proceso de reposición de receptores. El Eje hipotálamo hipofisiario se vuelve insensible a los niveles de estrógenos endógenos en la circulación, logrando una reducción de la capacidad de los receptores y una falsa disminución de la verdadera señal de los estrógenos, con lo cual, la retroalimentación negativa disminuye y se activa el mecanismo neuroendocrino para la secreción de GnRH.

En las mujeres con ciclos normales la frecuencia (pero no la amplitud) de los pulsos de FSH y LH aumenta, lo que sugiere un aumento de la frecuencia de GnRH. En las anovulatorias con ovarios poliquísticos los pulsos de GnRH ya están en su frecuencia máxima, por lo que se presume un aumento en la amplitud de los pulsos de gonadotropinas.³⁴⁻³⁷

El tamoxifeno de similar estructura y propiedades al citrato de clomifeno, ellos inducen la liberación de las gonadotropinas por ocupación de los receptores de estrógenos en el hipotálamo, interfieren con el mecanismo normal de feedback, incrementando las gonadotropinas y procurando más folículos.

Los inhibidores de la aromata, como el letrozol, se emplean en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico resistentes al tratamiento de citrato de clomifeno, con dosis de 2.5 mg cada 24 horas del día 3 al 7 de cada ciclo, induciendo la ovulación y presentando una mayor receptividad en el endometrio al compararse con el clomifeno.^{34,38}

Los efectos adversos son los bochornos, hiperestimulación ovárica, embarazo múltiple, molestia abdominal y un efecto deletéreo sobre el endometrio.

Cerca de 70% de las mujeres anovulatorias ovulan en respuesta al tratamiento con citrato de clomifeno con dosis de 50 a 100 mg, llegando a dosis máxima de 250 mg/día, aunque algunos consideran a las mujeres que no ovulan con 150 mg/día como resistentes al citrato de clomifeno, esta falla se incrementa con el aumento del IMC (IMC > 27.2 hasta 30.6) (Evidencia 2b).^{8,32-38}

The *British National Formulary* recomienda un máximo de seis ciclos de citrato de clomifeno. En esta clínica

se efectuarán máximo seis ciclos de inducción con citrato de clomifeno.

- Tratamiento empírico con citrato de clomifeno.
- Indicación: Pacientes sin causa aparente.
- Su vida media es de cinco a siete días, aunque se puede encontrar hasta los 40 días.

En mujeres con infertilidad inexplicable, el tratamiento con citrato de clomifeno comparado con no tratamiento, incrementa el porcentaje de embarazo clínico por mujer y por ciclo de tratamiento. (Evidencia 1A).^{8,34-38}

En pacientes que ovulan espontánea y repetidamente y no presentan otras anomalías, se ha observado una mayor tasa de embarazo con este tratamiento al compararse con mujeres con un manejo expectante. Lo anterior por revertir si es que presenta la disfunción ovulatoria episódica, impredecible, recurrente y oculta.

- Metformina:
- Indicaciones: Mujeres resistentes al citrato de clomifeno con IMC > 25.

Reacciones secundarias: náusea, vómito y alteraciones gastrointestinales.

La metformina es una biguanidina oral, un agente insulino-sensibilizante, empleado para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Este medicamento en las pacientes con ovario poliquístico ha demostrado aumentar el índice de ovulación.

En la paciente anovulatoria con síndrome de ovario poliquístico que no responde al citrato de clomifeno y que tiene un índice de masa muscular mayor de 25, se le puede indicar metformina combinada con el citrato de clomifeno porque incrementa el porcentaje de ovulación y embarazo (Recomendación grado A). A la paciente que se le prescribe metformina se le debe de informar de los efectos asociados a la misma.^{8,32,38} se estima que el tratamiento de primera línea para la pareja con síndrome de ovario poliquístico que mejor tasa de embarazo logra es la combinación de clomifeno mas metformina.³²

- **Hormona del crecimiento:** En las pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos que no responden al citrato de clomifeno y las cuales se manejan con agonistas de la GnRH o gonadotropinas menopáusicas humanas no se debe recomendar la hormona del crecimiento por qué no incrementa la tasa de embarazo. (Recomendación grado A).⁸

Pautas:

Dosis: La dosis aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) son de 50 a 100 mg por día durante cinco días por ciclo. Sin embargo, se han administrado dosis por los clínicos de hasta 250 mg por día, por un periodo de hasta 14 días por ciclo.

- Citrato de clomifeno: 50 a 100 Mg/día. Del día 3 al 7 del ciclo.
Durante tres a seis ciclos, con un índice acumulativo de embarazo de 20 a 60%.
- Una dosis de HCG (5,000-10,000 UI intramuscular) Se puede agregar en pacientes con ovario poliquístico cuando el foliculo llega a los 18-20 mm, con endometrio de 7 a 10 mm, con aspecto trilaminar, corroborado por ecografía transvaginal.
- Con relaciones sexuales a las 30-40 horas postaplicación de HCG, con abstinencia sexual de tres a cinco días previos.
- Se puede agregar glucocorticoides: dexametasona (0.25 - 0.5 mg/día) en pacientes con niveles elevados de sulfato de dehidroepiandrosterona (> 200 microgramos/dL).
- Metformina: (500 mg/día, en la tarde, la primera semana, incrementando a 500 mg cada 12 horas y posteriormente 500 mg tres veces al día, pudiendo llegar hasta 2,000-2,500 mg por día).
- En pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos, que no han conseguido el embarazo después de seis ciclos ovulatorios con citrato de clomifeno, se les puede ofrecer la inseminación intrauterina (IIU) con clomifeno. (Recomendación grado A).⁸
- Inhibidores de la aromatasa: se emplean como alternativa cuando no hay respuesta al citrato de clomifeno a dosis de 2.5 mg cada 24 horas del 3er al 7mo día del ciclo.^{8,34,38}
- Drilling ovárico por laparoscopia:
- Indicación:

Falla de la ovulación, a pesar de un uso adecuado de citrato de clomifeno y metformina

Peso normal (índice de masa corporal < 30 kg/m² superficie corporal)

Ausencia de otras causas de infertilidad

Mujeres con síndrome ovárico que no responde al citrato de clomifeno.

Mujeres con síndrome de ovario poliquístico que no responde al citrato de clomifeno se le puede ofrecer el drilling ovárico por laparoscopia porque es tan efectivo como el tratamiento con gonadotropinas y no se asocia con un incremento en el riesgo de embarazo múltiple. (Recomendación grado A).^{8,40}

El procedimiento se asocia con una tasa de ovulación de 80 por ciento y las tasas de embarazo a los 12, 18 y 24 meses son 54 a 68, 62 a 73 y 68 a 82 por ciento respectivamente.

Aunque se necesitan más estudios para valorar su efecto en la formación de adherencias y en las consecuencias a largo plazo en la salud de este procedimiento, algunos autores con respecto al tratamiento quirúrgico del SOPQ, reportan 13.4% de adherencias que imposibilitan el embarazo.^{8,40-41}

- Gonadotropinas:
- Incluyen: hMG, FSH, y LH.
- Indicaciones: Grupo I de la OMS.

Grupo II OMS que no responden al citrato de clomifeno.

Requieren de hCG exógena para la maduración final del folículo.

Se reportó que es más efectivo para mejorar la ovulación el empleo de FSH y LH, que sólo FSH (Evidencia 2a). Se encuentra indicada principalmente para las pacientes anovulatorias Grupo I de OMS, en las del grupo II sin respuesta a el clomifeno y las de causa desconocida; requirieron la administración de hCG exógeno para lograr la maduración final del folículo e inducir la ovulación, las cuales alcanzan un índice acumulativo de embarazo durante seis ciclos de 91%, en las pacientes con deficiencia ovulatoria, lo que indica una fecundabilidad promedio de 0.33 mayor que la documentada en la población normal. De igual forma se utiliza en las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos (SOPQ) en las cuales fracasó la inducción con clomifeno; así como en las que se sometían a ciclos de FIV-TE, estas pacientes, deben de tener una competencia ovárica verificada. En pacientes con SOPQ se recomienda ejercicio, dieta y antidiabéticos como la metformina, la cual reduce alteraciones androgénicas y ayuda la fertilidad.^{8,32}

En las pacientes que se les indica inducción de ovulación se les debe de informar la posible asociación entre la inducción de ovulación y la incierta relación con el cáncer de ovario. (Recomendación grado C).⁸ Algunos autores refieren combinación con hormona de crecimiento (12-24 UI/día).

La gonadotropina menopáusica humana, la hormona folículo estimulante urinaria y la hormona folículo estimulante recombinante son igual de efectivas para lograr un bebé vivo cuando se usa regulación de la hipófisis como parte del tratamiento de fertilización in vitro. (Recomendación grado A).^{8,42-45}

Pauta para inducción de ovulación con Gonadotropinas:

- Inducción de ovulación más relaciones sexuales.
- (FSH: 50-100 UI/ día, subcutánea o hMG: 75 UI/día intramuscular).
- Iniciando al segundo o tercer día del ciclo previa ecografía para descartar folículos persistentes y valorar endometrio, así como valorar la probable respuesta ovárica, segunda visita de los tres a cinco días de tratamiento para poder realizar los cambios de tratamiento de acuerdo con la respuesta y posteriormente visitas de acuerdo al crecimiento folicular, continuando hasta obtener un folículo de 18 a 20 mm.

Se administrara hCG 5000-10000 U.I. o HCG recombinante 250 mcg, intramuscular o subcutáneo respectivamente al alcanzar un folículo de 18 a 20 mm.

Indicar suspensión de relaciones sexuales los días previos a cada valoración y posterior a la administración de HCG, para tener relaciones sexuales de 30 a 40 horas posterior a la administración de la hCG.

- Prueba de embarazo a los 21 días después de la aplicación de la hCG.
- Ecografía para inicio de estimulación: Endometrio descamativo o lineal.
- Ovarios: Folículos menores de 10 mm.
- Estradiol: < 50 ng/mL.
- Crecimiento folicular de 1.5 a 2 mm por día en promedio. La monitorización con ultrasonido para el seguimiento de la medición del tamaño y número de los folículos, es una parte del manejo integral de la paciente durante el manejo con gonadotropinas y reduce el riesgo de embarazo múltiple e hiperestimulación ovárica. (Recomendación grado C).⁸

Inseminación intrauterina (IIU)

Mejora el tiempo de colocación del esperma dentro del útero en un ciclo natural, o en la estimulación ovárica con anti-estrógenos o gonadotropinas.

Indicaciones:

- Infertilidad por factor masculino alterado en forma leve a moderada.
- Incapacidad de depositar semen en la vagina.
- Disfunciones ovulatorias.
- Infertilidad por factor cervical.
- Infertilidad por factor uterino (malformaciones, miomas, sinequias etc.).
- Infertilidad inexplicable.
- Endometriosis.
- Infertilidad de causa inmunológica.

Es empleada para manejo de la infertilidad por factor masculino, pero con una calidad suficiente del esperma para obtenerse después de su preparación al menos 2 a 5 millones de espermatozoides.

Parejas con infertilidad por factor masculino moderado, problemas de infertilidad inexplicable o mínima a moderada endometriosis, se les ofrece cuatro a seis ciclos de IIU porque esto incrementa la posibilidad de embarazo. (Recomendación grado A).⁸

Cuando la IIU se indica por el factor masculino, puede efectuarse sin estimulación y así disminuir la posibilidad de embarazo múltiple. (Recomendación grado A).⁸

Cuando se emplea para el manejo de la infertilidad inexplicable se puede realizar o no la estimulación ovárica, ya que ambas son más efectivas que el no tratamiento, sin embargo, cuando se efectúa sin estimulación reduce el riesgo de embarazo múltiple. (Recomendación grado A).

Cuando se usa esta técnica por endometriosis mínima a moderada se incrementa la tasa de embarazo con la estimulación ovárica comparada con las no tratadas y la IIU sin

estimulación su efectividad es incierta. (Recomendación grado A).⁸

Cuando se maneja la IIU por infertilidad inexplicable se puede emplear la inseminación con perfusión de las trompas (vol. 4 mL) por que incrementa la tasa de embarazo comparada con la técnica habitual de inseminación. (Recomendación grado A).^{8,42-44}

La inseminación única comparada con la doble inseminación no ofrece diferencias significativas en la tasa de embarazo. (Recomendación grado A).^{8,42-45}

PAUTA: FSH-r 50 a 100 U/ día. SC

- Iniciando al tercer día del ciclo, previa valoración ecográfica, con la segunda visita a los tres a cinco días de tratamiento y posteriormente de acuerdo con el crecimiento folicular, continuando hasta obtener un folículo de 18 a 20 mm.
- Momento en el cual se administrará 5,000 U.I. de Hormona Gonadotropina Coriónica (HGC), vía intramuscular.
- Inseminación intrauterina de las 34 a las 36 horas posterior a aplicación de HCG.
- Estradiol 200 ng. por folículo en promedio previo a la administración de la hCG.
- Crecimiento folicular de 1.5 a 2 mm por día.

Fertilización *in vitro* (FIV)/Inyección intracitoplasmática de espermias (ICSI)

Una completa evaluación debe efectuarse en la pareja antes de iniciar un ciclo de FIV, la experiencia inicial fue con mujeres con enfermedad tubárica irreversible y posteriormente fue disponible para mujeres con otras causas de infertilidad como son las siguientes:

1. Factor tubárico irreversible.
2. Infertilidad por factor masculino severo.
3. Baja reserva ovárica, cuando el tiempo para concebir es crítico y el éxito con otras técnicas es bajo.
4. Otras causas de infertilidad, al fallar tratamientos con técnicas menos invasivas.
5. Falla ovárica requiriendo donación de óvulos.
6. Factores uterinos con distorsiones de la cavidad uterina irreparables, en la cual puede requerir un útero subrogado en conjunción con el ciclo de FIV.

La desventaja de la FIV incluye los altos costos,⁵⁷ el empleo de drogas asociadas con algunos riesgos para la mujer y el incremento de la tasa de embarazo múltiple.

En el servicio de reproducción se efectúa la FIV en los siguientes casos: Pacientes con infertilidad por factor masculino en forma severa, pacientes que no obtuvieron un resultado positivo con el manejo de IIU (tres a seis oportunidades), pacientes con factor tuboperitoneal con pobre pronóstico en su corrección quirúrgica (excepto las pacien-

tes con salpingoclasia por solicitud de anticoncepción en las cuales no se efectuará el procedimiento), para aquellas pacientes con riesgo de transmisión de alteraciones genéticas con beneficio de diagnóstico genético pre-implantacional y para pacientes que se someten al programa de donación de ovocitos en su momento. Se recomienda además el tratamiento de fertilización *in vitro* en mujeres de 23 a 39 años de edad en tratamiento de infertilidad por tres o más años. En cada pareja se realizarán hasta tres ciclos de fertilización *in vitro* con transferencia embrionaria.

La inhibición de la hipófisis como parte del tratamiento de fertilización *in vitro*, usando análogos de la GnRH más la estimulación folicular con gonadotropinas facilita el control del ciclo y da resultados de mayor porcentaje de embarazo que cuando se emplean solas las gonadotropinas, por lo que se debe de recomendar ciclos convencionales con protocolo largo empleando análogos de la GnRH. (Recomendación grado A). Con la misma finalidad se emplean los antagonistas de la GnRH en ciclos convencionales con protocolo corto. El empleo de gonadotropinas, análogos y antagonistas de la GnRH ha traído mejoría en el desarrollo folicular, en la calidad de los ovocitos, previene la liberación prematura de Hormona luteinizante, con una disminución en la tasa de cancelación, que trae una mejor tasa de embarazo.^{8,46-48,49}

A las mujeres con hidrosalpinx se les debe ofrecer la salpingectomía preferiblemente por laparoscopia, antes de un tratamiento de FIV-TE, porque incrementa la posibilidad de embarazo. (Recomendación grado A).^{8,50-52} Diversos reportes han descrito un efecto perjudicial del hidrosalpinx sobre la implantación y la tasa de embarazo. El retorno del líquido del hidrosalpinx a la cavidad uterina puede impedir la implantación al expulsar los embriones de la cavidad o alterar el endometrio en el sitio de implantación, además de contener en el líquido microorganismos, detritos, toxinas, citoquinas y prostaglandinas que pueden afectar la receptividad endometrial y reducir incluso la movilidad del espermatozoide.⁵⁰⁻⁵²

La posibilidad de niño vivo posterior a tratamiento de FIV-TE varía con la edad de la mujer, la edad de la mujer es un factor determinante del éxito de la FIV, y la posibilidad de niño vivo por ciclo con ovocito no donado es la siguiente de acuerdo a la edad:

- 41.2% para mujeres menores de 35 años.
- 31.6% para mujeres de 35 a 37 años.
- 22.3% para mujeres de 38-40 años.
- 6% para mujeres mayores de 40 años o más. (Recomendación grado C).^{8,53}

Protocolos

El primer nacimiento por FIV fue obtenido de un ciclo ovulatorio espontáneo, un solo oocito fue obtenido y un solo embrión fue transferido,⁵⁴ sin embargo, la tasa de embarazo usando este método era baja y muchos investigado-

res adoptaron el uso de estrategias de estimulación ovárica, con desarrollo sincrónico de múltiples folículos,⁵⁵ dando como resultado la maduración de varios oocitos aspirados, fecundados y con transferencia de múltiples embriones con un apreciable aumento de implantación y de niños nacidos vivos, con la natural consecuencia de un incremento en la tasa de embarazos múltiples.⁵⁶

Los protocolos pueden ser cortos y largos, con agonista o antagonista de la GnRH, y o con anticonceptivos orales, prefiriendo en general los agonistas para el protocolo largo y los antagonistas para el protocolo corto, y en general teniendo meta análisis con reporte de mejor tasa en el protocolo largo que en el protocolo corto.⁵⁸

• **Protocolo largo con agonista de GnRH, rFSH y/o hMG:**

Se recomienda el uso de un anticonceptivo oral combinado en el ciclo previo a la estimulación. Se emplea el agonista de la GnRH hasta inhibir la producción de gonadotropinas por la hipófisis, para lograr un máximo control del ciclo, la supresión de la secreción de LH de la pituitaria previene la elevación de la LH antes de la maduración de la cohorte folicular. Se utiliza acetato de leuprolide a partir del día 21 del ciclo previo, en la fase lutea para bloquear el efecto estimulador inicial del agonista por la secreción endógena de la progesterona y estradiol a una dosis de 0.5 a 1.0 mg/día y se disminuye de 0.25 a 0.50 mg/día al inicio de la menstruación verificando la regulación de la pituitaria por estradiol sérico menor de 30 pg/mL. Se inicia rFSH y o hMG en el día 3 del ciclo menstrual, previa valoración ecográfica para descartar patología o folículos persistentes. Las dosis se ajustan de forma individualizada de acuerdo con el monitoreo de la respuesta ovárica evaluada mediante cuantificación de los niveles séricos de estradiol y del crecimiento folicular por ultrasonido transvaginal. El monitoreo se realiza con ultrasonido y cuantificación de estradiol sérico al inicio de la estimulación, después de cuatro a cinco días de estimulación y posteriormente cada tercer día hasta la administración de la hCG. Se administra la dosis de disparo de hCG (10,000 UI, IM) cuando al menos dos folículos alcanzan 18 mm de diámetro promedio.^{59,60} Se realiza la captura de los ovocitos guiada con ultrasonido transvaginal 34 a 36 horas después de la administración de hCG.

• **Protocolo corto con antagonista de GnRH, rFSH y/o hMG:**

El antagonista de la GnRH desensibiliza más rápidamente la pituitaria que los agonistas. El antagonista de la GnRH es empleado sin ser necesario un pre tratamiento con agonista, la estimulación inicia con la menstruación al 2do o 3er día del ciclo. Este protocolo es frecuentemente precedido por el uso de un anticonceptivo oral en los días 1 al 21 del ciclo previo y entonces se inicia rFSH y o hMG en el día 3 del ciclo.⁶¹ El antagonista se inicia cuando el folículo mayor alcanza un diámetro de 14 mm, o en el día 7 del ciclo, con una dosis de 0.25 mg/día. La dosis de gonadotropina se mantiene

durante los días de administración del antagonista de GnRH. El monitoreo se realiza como se describió para el protocolo anterior con la excepción de cuantificar los niveles de progesterona sérica junto con los de estradiol. Un metanálisis encontró que al comparar el protocolo de agonista con el de antagonista de la GnRH, en el antagonista se reduce un 60% la incidencia de el síndrome de hiperestimulación ovárica, con un decremento mínimo en la tasa de embarazo.⁶² Las ventajas y desventajas de los antagonistas son:

- **Ventajas:** Inicia con el ciclo, se emplean menos dosis de gonadotropinas, menor duración del tratamiento, posibilidad de posponer o interrumpir la elevación de LH, posibilidad de inducir la ovulación con GnRH agonista.
- **Desventajas:** Es difícil programar los ciclos, mayor necesidad de reemplazo exógeno de LH si se utiliza únicamente FSH recombinante para la estimulación. El uso de antagonistas de la GnRH es asociada con una reducción de la tasa de embarazo clínico por mujer, este protocolo se encuentra ganando terreno importantemente en su empleo. (Recomendación grado A)⁸
- **Esquemas para mujeres con respuesta ovárica normal esperada:** Las mujeres con respuesta ovárica normal se identifican como aquellas que tienen:
 - Reserva ovárica normal manifestada por: [niveles de FSH en día 3 < 10 mUI/mL, niveles de E2 = 30-50 pg/mL, un volumen ovárico normal (3 a 10 mL/ovario), conteo de folículos antrales de 5 a 10/ovario, cuantificación de Hormona antimülleriana = 1.0-3.0 ng/mL].
 - Respuesta ovárica normal manifestada por la producción de cinco a 15 folículos maduros en respuesta a la estimulación ovárica convencional, con niveles pico de estradiol entre 1,000 y 3,000 pg/mL, previo a la aplicación de la hCG.
 - Se inicia la estimulación con rFSH y/o hMG en el día 3 del ciclo menstrual a una dosis inicial de 150-300 UI/día.
 - HMG o LH recombinante, se administra cuando menos en todas las pacientes con niveles de LH menores 1.2 mU/mL en la determinación inicial del 3er día del ciclo.
- **Esquemas para mujeres con respuesta ovárica alta esperada:** En general, las altas respondedoras son pacientes quienes responden a la estimulación ovárica para FIV con niveles pico de estradiol mayores de 3,000 pg/mL y recuperación de más de 15 ovocitos. En general esta respuesta se espera en pacientes con síndrome de ovario poliquístico, donadoras de ovocitos, mujeres jóvenes con ciclos irregulares, pacientes con una relación LH/FSH alta (> 2:1), con una cuenta de folículos antrales alta para cada ovario (más de 8/ovario) y con un nivel de hor-

mona antimülleriana (> 3.0 ng/mL), mujeres con IMC < 19 . No hay datos exactos en la literatura sobre la incidencia de SHO en relación con el número de ovocitos recuperados y con el nivel pico de estradiol, pero en general se cree por la experiencia clínica que las altas respondedoras tienen un riesgo muy aumentado de SHO, siendo esta complicación casi una certeza en pacientes cuyas concentraciones pico de estradiol son mayores de 5,000 pg/mL antes de la aplicación de la hCG y/o ésas con más de 20 ovocitos recuperados. Por ello, la prevención del SHO debe ser el objetivo principal en el tratamiento de las altas respondedoras.

La pauta es estimulación con 150 a 300 UI/día de rFSH y/o hMG.

Los análogos de la GnRH de preferencia no deben ser indicados en mujeres con síndrome de ovario poliquístico tratadas con gonadotropinas por que incrementan el riesgo de hiperestimulación ovárica. (Recomendación grado A).⁸

- **Esquemas para mujeres con respuesta ovárica baja esperada:** No hay una definición universalmente aceptada para bajas respondedoras. El término es comúnmente aplicado a pacientes quienes tienen una o más de las siguientes características:

- 1) Edad (≥ 37 años).
- 2) Pobre reserva ovárica (medida por un nivel elevado de FSH en día 3 [FSH ≥ 10 mUI/mL, E2 ≥ 90 pg/mL], cuenta baja de folículos antrales [< 5], y/o nivel bajo de hormona antimülleriana [< 1.0 ng/mL]).
- 3) Producción de un número bajo de folículos maduros (menos de 6 en un protocolo convencional de FIV).
- 4) Nivel bajo del pico de estradiol (menos de 900 pg/mL).
- 5) Dosis alta de gonadotropinas ($> 3,000$ UI) utilizadas para la estimulación total.
- 6) Ciclos previos cancelados con un protocolo estándar de FIV debido a una respuesta demasiado pobre.^{63,64} La pauta es estimulación con 300 UI/día de rFSH y 150 UI/día de hMG.

- **Esquemas de mínima estimulación para FIV:** “Estimulación mínima” generalmente se refiere a protocolos de estimulación que producen entre dos y siete ovocitos. Se han descrito diversos esquemas de estimulación mínima para fertilización *in vitro* que incluyen el uso de la administración secuencial de citrato de clomifeno seguida por dosis bajas de gonadotropinas y con o sin un antagonista de GnRH.⁶⁵⁻⁷⁰

Estos protocolos ofrecen importantes ventajas de costo y tolerabilidad, así como, disminución del riesgo de complicaciones serias para todas las pacientes, pero específicamente para altas y bajas respondedoras.⁶⁵

Es importante señalar que en la actualidad existe una tendencia hacia el uso de estos esquemas, ya que han de-

mostrado su utilidad para pacientes con todo tipo de respuesta ovárica.

- **Indicaciones para el uso de LH:**

- Pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico.
- Cuantificación basal de LH < 1.0 mUI/mL.
- Pacientes mayores de 38 años (a partir del inicio del antagonista) (Figura 1).^{71,72}

- **Aspiración folicular:** La aspiración folicular se efectúa bajo visión directa con ultrasonido transvaginal 34 a 36 horas post administración de hCG con analgesia/ anestesia con propofol intravenoso, aunque se puede emplear sedación o bloqueo regional.⁷³ Se introduce la aguja en cada folículo secuencialmente, aspirando el contenido de cada uno de ellos. La complicación más frecuente en la infección, reportada en 3% y al emplear antibiótico profiláctico es prácticamente de 0.⁷⁴⁻⁷⁶ En los casos en los que no existe vagina o no se puede acceder a los folículos se puede aspirar los folículos por laparoscopia. En un análisis se reporta que la tasa de nacidos vivos se incrementa al obtener más de 15 oocitos por aspiración.⁷⁷ Las pacientes que tienen cuando menos tres folículos antes de la aspiración no se le ofrecen lavado folicular, porque este procedimiento no incrementa el número de oocitos ni la tasa de embarazo y si aumenta el tiempo de aspiración y se asocia con dolor. (Recomendación grado A).⁸
- **ICSI:** Se lleva a cabo micromanipulación Inyección espermática intracitoplasmática (ICSI) cuando fallan la fertilización en un ciclo previo o en presencia de infertilidad por factor masculino severa.⁷⁸ La disponibilidad de

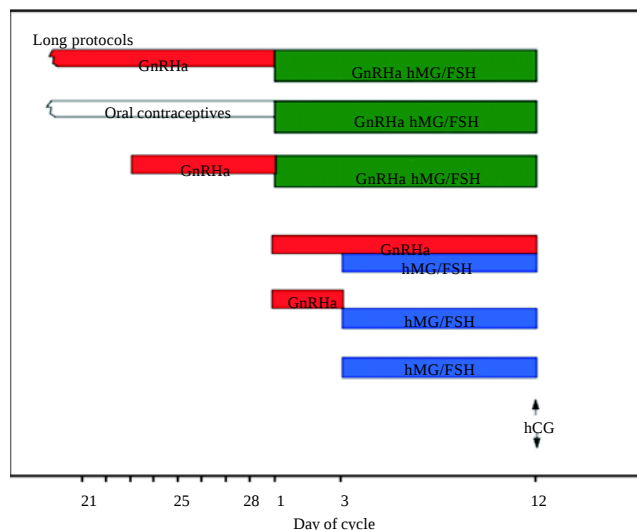


Figura 1. gnRHa: gonadotropin releasing hormone agonist analogues; hMG: human menopausal gonadotropin; FSH: follicle stimulating hormone; hCG: human chorionic gonadotropin. Adapted from Barbieri, RL. Assisted Reproduction. In Reproductive Endocrinology, 4th edition, Yen, SSC, Jaffe, RB, Barbieri, RL (eds), Saunders, Philadelphia, 1999, p 603.

FIV/ICSI en el factor masculino severo ha dado como resultado una tasa de embarazo comparable al de las parejas sin factor masculino.⁷⁹ La tasa de fertilización es de aproximadamente 70% con microinyección de espermatozoide fresco eyaculado.^{80,81} Sin embargo, la FIV/ICSI en las parejas con factor no masculino no da ninguna ventaja sobre el procedimiento convencional de FIV.^{82,83}

- **Transferencia embrionaria:** En la transferencia embrionaria por vía transcervical es fácil y poco traumática para la mujer, se debe tener en cuenta que cuando ésta se realiza guiada por ultrasonido mejora la tasa de embarazo. (Recomendación grado A).⁸ Los embriones deben ser colocados a 1 o 2 cm del fondo de la cavidad uterina, todos los embriones transferidos en un solo tiempo, checando al retirar el catéter para verificar que no se regresen embriones en el mismo. Sin embargo, la experiencia del operador es el mayor factor para el éxito del procedimiento.⁸⁴⁻⁸⁷

La transferencia embrionaria en día 2-3 con cuatro a ocho células es la más común, seguida de la efectuada en día 5-6 en etapa de blastocisto, con la idea de transferir uno o dos blastocistos y mantener la tasa de embarazo.⁸⁸ Sin embargo, se han encontrado igual de efectivas en relación a incrementar la tasa de embarazos y de niños nacidos vivos por ciclo. (Recomendación grado B).⁸

Para la transferencia de embriones se debe emplear catéteres blandos, ya que los duros disminuyen la tasa de embarazo. En cuanto al empleo de las características ultrasonográficas del endometrio para predecir el embarazo en el seguimiento de la FIV es controversial ya que el grosor endometrial en las pacientes con embarazo y no embarazo es similar 8.6-12 mm. (Evidencia 2b).⁸

Posterior a la transferencia embrionaria se obtiene la misma tasa de embarazo, aborto y embarazo múltiple por transferencia en las pacientes que reposan 20 a 30 minutos en la cama que las pacientes que se quedan internadas durante 24 horas. (Evidencia 1b).^{8,89}

El número de embriones transferidos depende de varios factores, entre los que destaca la edad, Transfiriendo más de un embrión se aumenta la posibilidad de embarazo, pero de igual forma se incrementa la posibilidad de embarazo múltiple, aceptando que en una mujer joven no debe de transferirse más de dos embriones y de acuerdo con la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (*Cuadro 1*) se recomienda no más de tres embriones en las pacientes de 38 y 39 años de edad.⁹⁰ Sin embargo, esto es controversial y algunos autores recomiendan no más de dos embriones en cualquier edad.⁹¹

- **Soporte de la fase lútea:** La receptividad del endometrio juega un papel importante en el éxito o falla de la implantación después de la FIV.⁹² La receptividad endometrial es optimizada con el suplemento de progesterona durante la fase lútea.^{93,94} El suplemento de progesterona es iniciada el día de la aspiración folicular,^{95,96} la duración de la administración de progesterona no está bien establecida y puede ser hasta el día de la obtención de la prueba de embarazo y hasta el término del primer trimestre del embarazo, en este centro reproductivo se lleva a cabo hasta las 12 semanas de embarazo.⁹⁷⁻¹⁰⁰ La administración de la progesterona puede ser por vía intramuscular y vaginal las cuales son igualmente efectivas,¹⁰¹⁻¹⁰² la progesterona oral es menos efectiva,¹⁰³ esta administración de progesterona no se asocia a defectos de virilización al nacimiento.⁹⁴ La progesterona intramuscular es más doloroso para la paciente peso se asocia a menor sangrado vaginal en la fase lútea comparada con la progesterona vaginal.

La HCG puede ser empleada sola para soporte de la fase lútea, pero no es más efectiva que la progesterona e incrementa el riesgo del Síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS).¹⁰⁴ El suplemento de estradiol con progesterona en la fase lútea no mejora las tasas de embarazo, sin embargo es común su administración con progesterona para reducir el sangrado vaginal en la fase lútea.¹⁰⁵⁻¹⁰⁶

Cuadro 1. American Society for Reproductive Medicine guidelines for number of embryos (fresh or frozen) to transfer (2009).

Characteristics	Number of cleavage stage embryos to transfer	Number of blastocysts to transfer
< 35 years old, most favorable prognosis*	1-2 (1 recommended)	1
other women < 35 years old	≤ 2	≤ 2
35-37 years old, more favorable prognosis*	≤ 2	≤ 2
other women 35 - 37 years old	≤ 3	≤ 2
38-40 years old, more favorable prognosis*	≤ 3	≤ 2
other women 38 - 40 years old	≤ 4	≤ 3
41-42 years old, favorable prognosis and all others	≤ 5	≤ 3

* (1) first IVF cycle, good embryo quality, and sufficient embryos for cryopreservation or (2) previous IVF success. Transfer of additional embryos may be considered for women with a less favorable prognosis or who have failed at least two IVF cycles. In donor egg cycles, use the age of the donor to determine the number of embryos to transfer. Since all oocytes may not fertilize with gamete intrafallopian transfer (GIFT), one more oocyte than embryo may be transferred for each prognostic category. There are insufficient data to recommend a specific limit on embryos transferred in women 43 years of age or older. Data from: ASRM Practice Committee. Guidelines on number of embryos transferred. *Fertil Steril* 2009; 92:1518.

- **Receptora:** El tratamiento de preparación de endometrio con estradiol se inicia el 1ro. o 2do. día de la menstruación y se continúa aproximadamente hasta las 12 semanas de gestación, con protocolos de administración de 2 a 6 mg de estradiol al día,¹⁰⁷ administrando progesterona por vía vaginal 400 a 800 mg/cada 24 h, iniciándose el día de aspiración folicular de la donadora correspondiente, o bien tres días previos a la transferencia de embriones congelados, para lograr el cambio del endometrio a secretor.

- Preparación de endometrio: valerato de estradiol, 1 mg cada 12 horas, de dos a cuatro días del ciclo; 2 mg cada 12 horas, del 5 al 7 día del ciclo; 3 mg cada 12 horas, del 8 en adelante. O bien protocolos con dosis fijas de 6 mg de valerato de estradiol cada 24 horas hasta las 12 semanas, agregando la progesterona el día de la aspiración folicular de la donadora.

- **Donadora:** A la paciente donadora se le realizarán los mismos estudios, con especial atención en su historia clínica. Debe contar con menos de 33 años y tener paridad satisfecha, indicándole los riesgos del procedimiento (Síndrome de hiperestimulación ovárica, infecciones, torsión de ovario, ruptura de quistes ováricos, sangrado intraabdominal y cancelación del ciclo entre otros).

- **Síndrome de hiperestimulación ovárica:** (HOSS): Es una complicación potencialmente mortal, iatrogénica y potencial de la superovulación, que puede ocurrir con la estimulación exógena de gonadotrofinas, con una incidencia que va hasta 25% en su forma leve en ciclos de FIV, en su forma severa ocurre en 0.5 a 2% de los ciclos de FIV, la sintomatología clínica aparece generalmente entre el quinto y decimo día después de la aplicación de la hCG, el diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos, ecográficos y exámenes de laboratorio, la Clasificación del síndrome de hiperestimulación ovárica es: leve, moderada, grave o crítico.¹⁰⁸⁻¹¹ Su manifestación más grave causa un crecimiento masivo de ovario y múltiples quistes, hemoconcentración y acumulación de líquido en el tercer espacio, puede complicarse con insuficiencia renal y oliguria, choque hipovolémico, episodios tromboembólicos, síndrome de dificultad respiratoria adulto y muerte. Aunque la fisiopatología de este síndrome no ha sido dilucidada completamente, parece probable que el aumento de la permeabilidad capilar desencadenada por la liberación de sustancias vasoactivas secretada por los ovarios bajo estimulación de gonadotropina coriónica humana (HCG) desempeña un papel clave en este síndrome. Varios factores tales como la histamina, serotonina, prostaglandinas, prolactina y una variedad de otras sustancias han sido implicados en este proceso en el pasado. En la actualidad, factores pertenecientes al sistema renina-angiotensina, citoquinas incluyendo interleucinas, alfa de factor de necrosis tumoral, factor de crecimen-

to endotelial (VEGF) endotelina-1 y vascular se cree que participan en el desencadenamiento de aumento de la permeabilidad vascular después del tratamiento de inducción de ovulación.

Factores de riesgo:

- Edad menor de 30 años.
- Síndrome de ovario poliquístico.
- Índice de masa corporal < 19.
- Estradiol sérico > 2,500 pg/mL o 9,000 pmol/l.
- Incremento rápido de los niveles de estradiol (> 75% del día previo).
- Tamaño y número de los folículos.
- Administración de la hCG.
- Número de oocitos aspirados: mayor o igual a 20.
- Embarazo múltiple.

Criterios para la clasificación de la severidad del SHO

- Leve: Distensión abdominal, dolor leve, ovario menor de 8 cm.
- Moderado: Incremento de la molestia abdominal, se acompaña de náusea, vómito y/o diarrea, ultrasonido con evidencia de ascitis, ovarios de 8 a 12 cm.
- Severo: Clínicamente ascitis, algunas veces hidrotórax, hemoconcentración (hematocrito < 45%, leucocitos > 15,000/mL), oliguria con creatinina sérica normal, disfunción hepática, anasarca, tamaño ovárico mayor de 12 cm.
- Crítico: Ascitis a tensión, hematocrito mayor de 55%, leucocitosis mayor de 25,000/mL, oliguria con elevación de la creatinina sérica, falla renal, fenómenos tromboembólicos y ovario mayor de 12 cm. (El tamaño de los ovarios no se correlaciona con la severidad por el antecedente de la aspiración folicular).

Prevención: (Evidencia 1b).⁸

- Cancelación del ciclo.
- Coasting (suspender hiperestimulación ovárica y posponer y/o suspender la administración de HGC en quienes estén desarrollando un número exagerado de folículos).
- Criopreservación de todos los embriones.
- Soporte de la fase lútea.
- Administración profiláctica de albúmina.
- Aspiración folicular temprana.
- Administración de cabergolina.
- LH recombinante y antagonistas de la GnRH.

Las pacientes que tienen riesgo de SHO, no se les debe de administrar hCG para la maduración del ovocito ni para el manejo del soporte de la fase lútea. (Recomendación grado A).⁸

Tratamiento

Se inicia con la información a cada mujer que se prescribe gonadotrofinas de su riesgo personal para el síndrome

me de hiperestimulación ovárica, con el manejo ambulatorio de hiperestimulación ovárica leve y moderada, hospitalización para hidratación intravenosa con solución cristaloide para evitar la hemoconcentración, posiblemente culdocentesis, para las mujeres con síndrome de hiperestimulación ovárica grave o crítico, alivio del dolor con acetaminofén u opioides, evitar fármacos antiinflamatorios no esteroides y diuréticos, manejo con anticoagulantes para tromboprolifaxis, valorar aplicación de cabergolina y tratamiento de las complicaciones con un equipo multidisciplinario.¹⁰⁸

Tratamiento quirúrgico del factor tubárico

Obstrucción tubárica distal suele ser una secuela de salpingitis y otras causas como el embarazo ectópico previo, cirugía abdominal o pélvica previa y peritonitis. La oclusión tubárica distal generalmente se sospecha por histerosalpingografía que muestra dilatación de la trompa uterina en su tercio distal (hidrosalpinx) y el diagnóstico se establece en el momento de laparoscopia al tener una cromotubación negativa.

En la patología tubárica distal la fimbrioplastia se realiza para el tratamiento de la fimosis, que es una obstrucción parcial del extremo distal de la trompa de Falopio. El tubo es patente, pero hay bandas adhesivas que rodean el extremo terminal. Generalmente se conservan los pliegues longitudinales del tubo. La fimbrioplastia implica dividir las bandas adhesivas peritoneales que rodean la fimbria. Suave introducción de una pinza de cocodrilo laparoscópica en el ostium tubárico seguido con apertura y retirada del fórceps ayuda a estirar la trompa uterina.¹¹²⁻¹¹³

La salpingostomía terminal se realiza para tratar la obstrucción tubárica asociada con hidrosalpinx, su eficacia para mejorar la fertilidad es generalmente pobre, pero depende del espesor de la pared tubárica, dilatación ampular, presencia de pliegues mucosas, porcentaje de células ciliadas en la final y adherencias peritubaricas.¹¹⁴⁻¹¹⁸ La tasa de embarazo promedio después de salpingostomía puede ser del 30 por ciento, con una tasa de embarazo ectópico de 5 por ciento. Sin embargo, la tasa de embarazo puede ser tan baja como cero si la trompa es rígida, gruesa y sin pliegues y tan alta como 80 por ciento cuando el daño tubárico está ausente o es mínimo.¹¹⁶⁻¹¹⁸

La cirugía puede ser considerada para las mujeres jóvenes con enfermedad tubárica distal leve porque, si tiene éxito, una intervención quirúrgica puede conducir a varios embarazos. La Fecundación *in vitro* es más exitosa en mujeres con hidrosalpinx bilateral, y daño tubárico severo.¹¹⁹ La apropiada terapéutica para la infertilidad tubárica depende de una adecuada selección de la paciente, de las circunstancias clínicas y del ambiente de la pareja para tomar la decisión del procedimiento. La mayoría de los embarazos en las pacientes con cirugía tubárica ocurren entre los 12 y 14 meses después de la cirugía, presentándose antes en las parejas con enfermedad tubárica mínima (Evidencia 3).⁸ Por lo que es razonable valorar la posibili-

dad de FIV-TE en mujeres que no conciben 24 meses después de la cirugía.

La incidencia de la verdadera oclusión proximal es baja y el tratamiento quirúrgico (es decir, resección y anastomosis) no es exitoso. El diagnóstico por hallazgos sugestivos de oclusión tuba rica proximal o cornual por histerosalpingografía deben interpretarse con cautela ya que tienen una sensibilidad y especificidad de sólo el 65% y 83%, respectivamente.¹²⁰ Sin embargo, en las mujeres con obstrucción tubárica proximal, la salpingografía selectiva más la cateterización tubárica o la canulación tubárica por histeroscopia puede ser una opción de tratamiento porque este tratamiento incrementa la oportunidad de embarazo y tiene éxito en la obtención de la permeabilidad tubárica en 60 a 80 por ciento de los pacientes, con las tasas de embarazo de 20 a 60 por ciento. (Recomendación Grado B).^{8,121-126} Aproximadamente la mitad de los embarazos ocurre en los primeros 12 meses después del procedimiento.

Reversión de salpingoclasia: Dependiendo del daño tubárico las tasas de embarazo intrauterino son de 16 a 70% y la tasa de embarazo ectópico son de 7 a 30%.¹²⁷ La reanastomosis se puede efectuar para reversión de la esterilización, obstrucción tubárica secundaria a patología, oclusión tubárica por embarazo ectópico y salpingitis ístmica nodosa. El objetivo es remover el tejido anormal y anastomosar los segmentos tubáricos saludables con mínima formación de adherencias posible. La técnica consiste en la microcirugía con suturas 6-0 a 10-0. La Reversión de la esterilización, aunque no siempre exitosa, es la más exitosa de las cirugías tubáricas reconstructivas para mejorar la fertilidad. Factores que pueden influir en la tasa de éxito de reanastomosis tubárica incluyen la edad del paciente, tiempo de esterilización y la técnica de esterilización, mejor resultado en las pacientes que se emplearon clips para la salpingoclasia y con longitud de las trompas mayor de 4 centímetros (128-0). La mayoría de los embarazos se producen dentro de los dos años después de la reversión.

Las tasas de embarazo después de anastomosis tubárica laparoscópica y anastomosis microquirúrgica convencionales son equivalentes, 80 a 81 por ciento doce meses después de la cirugía.¹³¹ Las tasas de embarazo ectópico también son similares a 2.5 a 2.8 por ciento. La desventaja de anastomosis tubárica laparoscópica es que es más exigente técnicamente que un procedimiento abierto de microcirugía.

Tratamiento quirúrgico uterino

Leiomioma uterino

La incidencia de miomas en mujeres con infertilidad sin ninguna otra causa de infertilidad es de 1 a 2.4%.^{8,132} Fibromas, particularmente aquellos que inciden sobre el endometrio, pueden afectar la fertilidad por interferir con la implantación en el sitio del mioma, por distensión rápida del útero durante el embarazo temprano o por alterar la contractilidad uterina.¹³³⁻¹³⁵ La ubicación de un mio-

ma y no su tamaño es el factor clave para la fertilidad,¹³⁴ los leiomiomas que distorsionan la cavidad uterina (submucosos o intramurales con un componente intracavitario) causar dificultad para concebir un embarazo y un mayor riesgo de aborto espontáneo. En contraste, fibromas subserosos no afectan la fertilidad. El papel de los fibromas intramurales en infertilidad es controvertido.^{133,134}

El tratamiento médico para los leiomiomas uterinos en su mayoría impide la concepción, dando efectos adversos al empleo a largo plazo y regresan rápidamente al retirar el tratamiento. Por lo tanto, el tratamiento médico de leiomiomas en pacientes infértiles intentando quedar embarazada es generalmente infructuoso.

El tratamiento quirúrgico está indicado en las pacientes sin ninguna otra causa de infertilidad y en aquellas que cursan con pérdida gestacional recurrente sin detectar otra causa.

La miomectomía histeroscopia es el procedimiento de elección para los miomas submucosos.^{136,137} La miomectomía abdominal es el tratamiento de elección cuando existen múltiples miomas, más de tres leiomiomas de más de 5 cm, o el útero mayor de 18 semanas de gestación.^{138,139} El riesgo de histerectomía no planificada en el momento de la miomectomía es menos del 1 por ciento para cirujanos experimentados.¹⁴⁰ El riesgo de rotura uterina antes del parto es muy baja (aproximadamente 0.002 por ciento) en comparación con después de cesárea clásica (unos 3.7%),¹⁴¹ se recomienda un intervalo de demora de tres a seis meses para intentar el embarazo. Además, si una mujer está teniendo dificultad para concebir después de una miomectomía, la evaluación temprana de la cavidad uterina y trompas de Falopio con una histerosalpingografía es recomendable para asegurarse de que no haya ninguna obstrucción.¹⁴² Las tasas de embarazo posterior a una miomectomía son de 42 a 87 por ciento, dependiendo de la edad y los antecedentes de infertilidad.¹⁴³⁻⁶

En la miomectomía por laparoscopia los resultados son comparables a los de miomectomía por laparotomía. Además, el abordaje laparoscópico se asocia con una recuperación más rápida y menos formación de adherencias. Sin embargo, sin sutura adecuada del defecto uterino, existe un riesgo de ruptura uterina durante el embarazo subsiguiente. Cierre multicapa y hemostasia meticulosa son obligatorios. Sólo los cirujanos que están familiarizados con sutura laparoscópica deben realizar miomectomía laparoscópica. Cuando se comparan los diferentes métodos quirúrgicos para miomectomía (laparotomía contra laparoscopia), no se encuentra diferencia en la tasa de embarazos o abortos en pacientes con miomatosis de grandes elementos, pero si se encuentra mayor incidencia de fiebre, días de estancia hospitalaria y disminución de la hemoglobina en la miomectomía abdominal. (Evidencia 1b).⁸

Septo uterino

La incidencia de anomalías uterinas congénitas es de 3.2 por ciento.¹⁴⁷ El tipo y frecuencia es: útero septado (90%), útero bicorne (5%) y útero didelfo (5%).

La incidencia de útero septado no se encuentra incrementada en las mujeres con infertilidad comparadas con otras mujeres, éste es más común en mujeres con abortos recurrentes o partos pretérmino, la metroplastía histeroscópica no incrementa la tasa de embarazo en mujeres con útero septado. (Evidencia 2b-3).⁸

Los signos y síntomas sugestivos de una anomalía uterina son: Dismenorrea, alteraciones menstruales, hematócolpos y aborto recurrente o parto prematuro. La ecografía o la histerosalpingografía son herramientas aceptables de primera línea para detección de anomalías uterinas. La ventaja de la ecografía es que también puede utilizarse para evaluar los anexos y riñones, mientras que la histerosalpingografía proporciona información sobre la permeabilidad tubárica. La histerosono también es de ayuda para observar la cavidad uterina, pero la resonancia magnética o ecografía tridimensional son los mejores medios no invasivos de diagnóstico de anomalías uterinas.

La metroplastía histeroscópica se ha convertido en el método de elección para la reparación de los septos uterinos, el beneficio de la vía transcervical incluyen menor morbilidad, no incisiones abdominales o incisiones de transmiometriales y un retorno más rápido a su actividad normal, se evitan posibles infecciones y adherencias intraabdominales que pueden causar dolor o problemas de infertilidad futura. Las mujeres pueden intentar el embarazo en un tiempo más corto que en los procedimientos abdominales.

Adherencias intrauterinas

Adherencias intrauterinas se desarrollan como resultado de trauma intrauterino. El grado de formación de adherencias y el impacto de las adherencias en el contorno de la cavidad uterina varían enormemente. Con enfermedad mínima, bandas delgadas de tejido se extienden entre las superficies de la cavidad uterina, mientras que la enfermedad severa se caracteriza por la completa obliteración de la cavidad, con la pared anterior del útero adherida importante a la pared posterior.

Aproximadamente 90 por ciento de casos de enfermedad grave de adherencias intrauterinas están relacionados con legrado por complicaciones del embarazo, como aborto incompleto, hemorragia postparto, o con retención de restos placentarios.^{148,149} Múltiples legrados por pérdidas de embarazo aumenta el riesgo de desarrollar adherencias de 8 por ciento tras el primer legrado a más de 30 por ciento con el tercer legrado.¹⁵⁰ Trauma es la principal causa de adherencias intrauterinas, aunque la infección puede jugar un papel contribuyente menor, la tuberculosis genital es una causa de adherencias intrauterinas severas con completa obliteración de la cavidad uterina.¹⁵¹ Estas pacientes con adherencias suelen presentar infertilidad, irregularidades menstruales (amenorrea, hipomenorrea), dolor pélvico cíclico y pérdida gestacional recurrente. El diagnóstico se basa en la visualización de las adherencias, directamente por histeroscopia, o indirectamente por histerosalpingo-

grafía o sonohysterogram. El tratamiento es por lisis histoscópica de las adherencias, recomendando algunos autores colocación de sonda de Foley en la cavidad inmediatamente después de la cirugía o bien dar altas dosis de estrógenos desde un día después de la cirugía.¹⁵²⁻¹⁵⁴

Tratamiento médico-quirúrgico de la endometriosis

En términos generales, podemos decir que ningún tratamiento médico mejora la fertilidad, que en estadios iniciales, no hay diferencia en resultados comparando manejo expectante, médico o quirúrgico. Para estadios intermedios, en los que no hay adherencias o endometriomas grandes, el tratamiento médico y quirúrgico es controversial, refiriendo buenos resultados con técnicas de reproducción asistida de baja y alta complejidad. En estadios avanzados, la cirugía (laparotomía o laparoscopia) es la mejor opción en los casos sintomáticos. Si no se observa respuesta al tratamiento en cualquier estadio o bien, si la edad de la paciente es mayor de 35 años, las Técnicas de Reproducción Asistida (TRA) constituyen la mejor alternativa, con mejores resultados. En igualdad de circunstancias, es preferible la laparoscopia a la laparotomía y es preferible la cirugía conservadora a la radical.

Manejo médico/supresión ovárica

El tratamiento de supresión ovárica con los diferentes agentes (medroxiprogesterona, gestrinona, danazol, anticonceptivos orales combinados y GnRHa) no mejora la tasa de embarazo en mujeres con endometriosis asociadas a infertilidad comparada con las mujeres no tratadas. (Evidencia 1b).⁸ Por lo que la supresión de la ovulación es inefectiva en el tratamiento de endometriosis asociado a infertilidad (Evidencia 1b-2b).⁸

Ablación quirúrgica: Endometriosis mínima a moderada

La ablación por laparoscopia o resección de endometriosis mínima y moderada con adherenciólisis incrementa la tasa de embarazo y de recién nacidos vivos comparado con las pacientes que se diagnosticaron por laparoscopia sin tratamiento o con tratamiento médico. (Evidencia 1b).⁸ Las complicaciones generalmente son menores que no requieren laparotomía o transfusión. Por lo que las pacientes que tienen como único factor de infertilidad la endometriosis moderada, la tasa de embarazo es mayor con el tratamiento quirúrgico (laparoscopia o laparotomía) que con el tratamiento médico. (Evidencia 2b).⁸

Endometrioma ovárico

Si la remoción de un endometrioma asintomático mejora la fertilidad es controvertido. Una preocupación importante es la resección de endometriomas que resultan en la pérdida de folículos adyacentes a la pared del quiste y conducen a una reducción de la reserva de folículos que a su vez se asocia con infertilidad.¹⁵⁵⁻¹⁶⁰ En un estudio clínico prospectivo, asignado al azar de mujeres con endometrio-

mas a someterse a cirugía conservadora de ovario antes de un ciclo ICSI o pasar directamente el ciclo ICSI.¹⁶¹ Las mujeres en el grupo de cirugía ovárica requirieron un mayor periodo de estimulación ovárica, tuvieron mayores requerimientos de FSH y produjeron un menor número de ovocitos maduros que aquellos que no tenían cirugía; sin embargo, las tasas de fertilización, el embarazo y la implantación no difirieron entre los grupos. Otro metanálisis de cinco estudios compara cirugía con ningún tratamiento en mujeres con endometriomas no encontró diferencias significativas en las tasas de embarazo clínico.¹⁶²

En cuanto a la técnica para el manejo de endometriomas, la cistectomía por laparoscopia incrementa la tasa acumulativa de embarazo en 24 meses cuando se compara con el manejo con drenaje o coagulación del endometrioma ovárico grande. (Evidencia 1b).⁸ En estadios severos o con edad avanzada de la paciente, no se debe perder tiempo y se debe recurrir a FIV-TE o ICSI. Aunque no existe consenso, la mayoría de especialistas de fertilidad en los Estados Unidos opinan que la resección de endometriomas previa a FIV no ha mostrado un beneficio claro y la cirugía ovárica puede disminuir la función ovárica. En comparación, el grupo de interés especial de ESHRE sobre endometriosis recomienda cistectomía laparoscópica para endometriomas mayor o igual a 4 cm de diámetro para confirmar el diagnóstico histológico, mejorar el acceso a los folículos y posiblemente mejorar respuesta ovárica.¹⁶³

La cistectomía por laparoscopia o laparotomía parece ser el tratamiento quirúrgico óptimo. La aspiración solo es ineficaz; se asocia con una tasa de recurrencia de 88% a seis meses de seguimiento.¹⁶⁴ La disección y ablación (es decir, la extirpación de parte de la pared del quiste seguida por la coagulación de la parte interior de la pared) también es menos eficaz que la cistectomía, en términos de mejora de la recurrencia de la fertilidad, para reducir el dolor menstrual y no menstrual, reduce la necesidad de otras cirugías y también se asocia con un posterior aumento en la tasa de embarazo espontáneo en las mujeres que había documentado previamente subfertilidad.¹⁶⁵⁻¹⁶⁶ Sin embargo, resección de endometrioma podría estar asociado con disminución de reserva ovárica, especialmente cuando la pared del quiste endometrioso se adhiere severamente al tejido ovárico restante, por lesión de tejido ovárico con la electrocoagulación, el traumatismo en los vasos ováricos (particularmente en el hilio) o la inflamación local severa debido a una reacción autoinmune y una resección excesiva de tejido ovárico normal adyacente al endometrioma. En estos casos, debe utilizarse la técnica de disección y ablación.¹⁶⁷ Un análisis histológico de 70 quistes endometriósicos mostro glándulas endometriales y estroma, entre 10 y 90 por ciento de la pared del quiste (media 60%) para una profundidad de < 2 mm (99 por ciento fueron < 1.5 mm).¹⁶⁸⁻¹⁷⁰

Endometriosis moderada a severa

Se recomienda el tratamiento quirúrgico, el cual incrementa la tasa de embarazo y de los tratamientos quirúrgi-

cos el efectuado por laparoscopia es igual o mejor al efectuado por laparotomía con respecto a la tasa de embarazo. (Evidencia 2b). Aunque tampoco hay evidencia sólida del valor real de la cirugía para aumentar la fertilidad en estadios avanzados (III y IV), como tampoco la hay para el uso de FIV-TE en estadios I y II, sin otros factores.

Tratamiento médico postoperatorio

No se encuentra diferencia significativa en la tasa de embarazo en las pacientes tratadas con los diferentes agentes de supresores del ovario y las pacientes con manejo expectante en el periodo post-operatorio de pacientes con endometriosis moderada a severa (Evidencia 1b).⁸

Tratamiento médico y quirúrgico del factor masculino

Pacientes manejados regularmente por el servicio de urología

Principales causas de infertilidad masculina:^{171,172}

- Enfermedad hipotalámico/pituitaria (hipogonadismo secundario) 1 a 2 por ciento.
- Enfermedad testicular (falla primaria de la espermatogénesis y el hipogonadismo) 30 a 40 por ciento.
- Defectos post testicular (trastornos de transporte espermático) 10 a 20 por ciento.
- No clasificable 40 a 50 por ciento.

Tratamiento

El tratamiento para las diversas alteraciones en la infertilidad por factor masculino, pueden dividirse en las diversas categorías.¹⁷¹⁻¹⁷⁴

- **En las que no hay tratamiento disponible:** Como síndrome de Klinefelter, microdeleciones del cromosoma y (azoospermia y túbulos hialinizados), síndrome sólo células de Sertoli, detención de células germinales en espermatozito primario o etapa anterior y otros idiopáticos, criptorquidea, post-radiación o post-quimioterapia (azoospermia asociada con túbulos hialinizados o sólo células de Sertoli)
- **El tratamiento específico:** El tratamiento endocrino específico está disponible para aquellos con hipogonadismo hipogonadotrópico debido a hiperprolactinemia y puede ser corregido y la fertilidad restaurada mediante la reducción de la concentración sérica de prolactina, mediante el uso de un agonista de la dopamina como Cabergolina o bromocriptina.

La espermatogénesis normal dura tres meses. Como resultado, la restauración de un conteo de espermatozoides normales generalmente ocurre en al menos tres y a veces seis meses o más después de la prolactina sérica y las concentraciones de testosterona han regresado a la normalidad.

Hipogonadismo hipogonadotrópico debido a enfermedades hipotalámico o hipofisario pueden tratarse con hormona liberadora de la GnRH, y gonadotropinas.

La terapia de gonadotropina es iniciada con gonadotropina coriónica humana (hCG), 1,500 a 2,000 UI tres veces por semana por vía subcutánea o intramuscular durante al menos seis meses. hCG tiene la actividad biológica de la hormona luteinizante. La dosis de hCG debe ajustarse hacia arriba según síntomas de hipogonadismo, las concentraciones de testosterona sérica y los parámetros del semen.

Si después de seis a nueve meses de tratamiento con hCG, el paciente permanece azoospermia o severamente oligospermia se debe agregar gonadotropina menopáusica humana (hMG) o folitropina recombinante (FSH recombinante).

- **El tratamiento de eficiencia incierta:** Infecciones genitales en hombres infértiles rara vez presentan síntomas o signos de infecciones genitales agudas o prostatitis, pero a veces son diagnosticados por la presencia de leucospermia.¹⁷⁵ Estos pacientes se etiquetan como prostatitis crónica, pero rara vez se identifican organismos específicos. El efecto de las infecciones por chlamydia en calidad del semen e infertilidad sigue siendo controversial.¹⁷⁶ En tales situaciones, no está claro si la leucospermia juega un papel patogénico en la infertilidad o es un evento correlativo. Un espermocultivo debe obtenerse cuando hay más de 1 millón de leucocitos en el semen; sin embargo, el rendimiento suele ser pobre y no diagnóstico.

A pesar de la ausencia de síntomas, normalmente tratan a pacientes con leucospermia, incluso si el cultivo es negativo, con al menos un curso de diez días de antibióticos como la eritromicina o trimetoprim-sulfametoxazol o una quinolona. Un segundo curso de la terapia se da normalmente si persisten los leucocitos en el semen después de antibióticos. Sin embargo, los pobres resultados de este régimen hacen difícil demostrar una relación causal entre infecciones genitales e infertilidad masculina.¹⁷⁷ Las excepciones son los pacientes con antecedentes de gonorrea genital, la tuberculosis y otras enfermedades de transmisión sexual específicos que conducen a obstrucción del tracto genital en el epidídimo y el conducto deferente.¹⁷⁸

La Autoinmunidad al esperma se diagnostica por la presencia de anticuerpos de esperma en la superficie del mismo o en el líquido seminal.¹⁷⁵ Los glucocorticoides se han utilizado en estos pacientes. Continuas o intermitentes dosis altas de prednisona (de 40 a 80 mg/día) durante seis meses han demostrado en estudios clínicos controlados con placebo mejorar significativamente el embarazo en hombres con anticuerpos de esperma.¹⁷⁹ Sin embargo, muchos pacientes no pueden tolerar este régimen debido a los efectos adversos del tratamiento con altas dosis de corticosteroides. Como resultado, la mayoría de las parejas prefieren probar una técnica re-

productiva asistida, como la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), como tratamiento primario para la autoinmunidad de espermatozoides.

La eyaculación retrógrada, como se observa en trastornos neuropáticos, incluyendo cirugía de tracto urogenital, denervación simpática y diabetes, puede tratarse con la inseminación intrauterina (IIU), utilizando espermatozoides de la pareja masculina recogida después de lavado extenso de la esperma y alcalinización de la orina. Varicocele: Aunque la presencia de varicocele puede estar asociada con los parámetros del semen normal y una fertilidad normal, la mayoría de hombres con varicocele e infertilidad presuntiva tienen parámetros de semen anormal, incluyendo concentración espermática baja y morfología de espermatozoides anormales. En un estudio de la Organización Mundial de la salud (OMS) de más de 9,000 hombres en una pareja infértil, un varicocele era mucho más común en hombres con semen anormal (25.4 *versus* 11.7%) que con semen normal.¹⁸⁰ Sin embargo, continúa la polémica si la cura de varicocele mejora las tasas de embarazo.¹⁸¹⁻¹⁸⁵

La azoospermia obstructiva puede ser el resultado de varios procesos. Curas con testículos de tamaño normal, la concentración de FSH sérica normal, azoospermia u oligospermia severa y la histología testicular normal. La cirugía y las técnicas de reproducción asistida son beneficiosas en estos pacientes. Como ejemplo, obstrucción del epidídimo o conducto eyaculador puede tratarse quirúrgicamente. La azoospermia por obstrucción en el epidídimo puede tratarse por anastomosis microquirúrgica termino-terminal del conducto Epididimal. Los resultados son mejores cuando azoospermia obstructiva es debido a la vasectomía.¹⁸⁶ La obtención de espermatozoides después de la reversión de la vasectomía puede ser más de 90 por ciento, con el embarazo en más de 50 por ciento. La tasa de éxito depende de la duración entre la vasectomía y el procedimiento de reversión; en general, cuanto más tiempo después de la vasectomía, más pobre es la tasa de embarazo.¹⁸⁷

Obstrucción del conducto eyaculador se caracteriza por la disminución de esperma en volumen y azoospermia u oligospermia severa. La ecografía transrectal demuestra dilatados vesículas seminales, y la aspiración de las vesículas seminales demuestra espermatozoides, lo que sugiere obstrucción. Esta condición puede tratarse mediante resección transuretral de los conductos eyaculadores,¹⁸⁸⁻¹⁸⁹ con la resultante mejora de la calidad del semen y el embarazo en la pareja.

Además, pueden combinarse varias técnicas de reproducción asistida para utilizar esperma de hombres que tienen azoospermia obstructiva para fertilizar los óvulos y lograr el embarazo. Los espermatozoides obtenidos por aspiración microquirúrgica del epidídimo (MESA)¹⁹⁰ o de los testículos por biopsia o aspiración con aguja fina¹⁹¹⁻¹⁹³ para fecundación *in vitro*¹⁹⁰ o ICSI.¹⁹⁴⁻¹⁹⁵ La tasa de fertilización de aspiración microquirúrgica de

espermatozoides junto con ICSI, a pesar de la calidad de los espermatozoides epididimales/testicular muy pobre, es aproximadamente 50% y la tasa de embarazo es aproximadamente 40% por ciclo y 20% en la aspiración microquirúrgica.

Por obstrucción debido a la vasectomía, reanastomosis quirúrgico parece ser preferible a técnicas de reproducción asistida. En dos estudios separados para los pacientes que buscan embarazo después de vasectomía, reversión de vasectomía resultó para ser la más exitosa y rentable que aspiración microquirúrgica de espermatozoides epididimales seguido por FIV o ICSI.¹⁹⁶⁻¹⁹⁸

Porque los pacientes que tienen ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes pueden tener mutaciones genéticas comúnmente presentes en la fibrosis quística, la posibilidad de que ahora pueden tener progeñie mediante técnicas de reproducción asistida significa que su descendencia puede tener fibrosis quística. Así, estos hombres y sus parejas que estén pensando en estas técnicas para lograr el embarazo deben tener genética de detección y consejería. La pareja femenina de detección puede ser más rentable que la proyección del paciente porque si ella es negativa, el riesgo de que su progeñie fibrosis quística o ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes es menor que 1 en 1,500.¹⁷¹

- **El tratamiento empírico:** Es empleado en la infertilidad masculina, se incluye citrato de clomifeno y otras hormonas, vitaminas y calicreína.^{173,199,200} Sin embargo, cuando se han realizado ensayos clínicos prospectivos controlados con placebo con un número suficiente de pacientes, ninguno de estos métodos, incluyendo citrato de clomifeno y FSH recombinante humana, ha sido efectivo en la oligospermia idiopática o en la azoospermia.²⁰¹⁻²⁰⁴ Se ha informado en estudios que la administración de gonadotropina puede resultar en una mayor tasa de embarazo por pareja.²⁰⁵

Datos limitados sugieren que los inhibidores de la aromatasa pueden mejorar las concentraciones de esperma en los hombres con severa oligozoospermia o azoospermia antes de la recuperación de espermatozoides para ICSI.²⁰⁶⁻²⁰⁸ Sin embargo, datos adicionales son necesarios antes de recomendar este enfoque.

El empleo de uso de ropa ligera y holgada: La razón es que el aumento de la temperatura escrotal puede perjudicar espermatogénesis,²⁰⁹ han demostrado aumentos moderados de temperatura escrotal acelerar notablemente la apoptosis de células germinales en los animales.²¹⁰ Sin embargo, un estudio en hombres con empleo de ropa que causó un ligero aumento en la temperatura escrotal por 12 meses no reporta ningún deterioro en la calidad del semen.²¹¹ Del mismo modo, ningún cambio en los parámetros del semen fue encontrado en hombres que toman frecuentes saunas o baños calientes.²¹² Presumiblemente, el grado de aumento de temperatura intratesticular era insuficiente para inducir la apoptosis visto en animales de experimentación.

- **Técnicas de reproducción asistida:** Se utilizan comúnmente para el tratamiento de la pareja infértil por factor masculino, con moderada o severa oligospermia y azoospermia.^{213,214}
- **Inseminación intrauterina:** Se emplea en las parejas con infertilidad masculina leve.
- **Fecundación in vitro:** Cuando la fertilización *in vitro* (FIV) se emplea con oligospermia moderada, las tasas de embarazo son muy bajas. Antes de la llegada de la inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI), FIV fue utilizado para el tratamiento de la infertilidad masculina en pacientes con moderada oligospermia. Sin embargo, cuando la concentración de espermatozoides es inferior a 5 millones/mL y movilidad de los espermatozoides fue pobre, la tasa de fecundación de los ovocitos fue mucho menor que cuando el conteo de espermatozoides era normal. El resultado fue un embarazo inaceptablemente baja tasa de bebé de la casa (menos de 10%).

La Inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI) ha revolucionado el tratamiento y mejorado el pronóstico para la fertilidad de los hombres con oligospermia severa, astenospermia (motilidad baja de espermatozoides), Teratozoospermia (una tasa más alta de la morfología del espermatozoide anormal) y azoospermia incluso. Se reporta la eficacia de la ICSI con espermatozoides de los hombres infértiles con oligospermia severa o que había fracasado la FIV,²¹⁵⁻²¹⁷ en hombres con síndrome de Klinefelter no mosaico,²¹⁸⁻²²⁰ donde se obtienen los espermatozoides procedentes de biopsias de testículo. La ICSI ha sido adoptado por la mayoría centros de FIV en todo el mundo. La tasa de fertilización general es de alrededor de 60% y la tasa de embarazo clínico por ciclo es alrededor de 20% mientras que la tasa de embarazo múltiple es aproximadamente de 29 a 38%.^{213,221,222} Los resultados de la ICSI no están influidos por el origen de los espermatozoides o ya sea la causa de la azoospermia. Esta tasa es similar a la de FIV en pacientes con infertilidad tubárica y se compara favorablemente con 30% por ciclo de posibilidad de un embarazo exitoso en una pareja tras la cópula natural. Un estudio a largo plazo informó que el embarazo acumulativo y tasas acumuladas de nacidos vivos son comparables entre ICSI-FIV y embarazo natural.²²³ Cuando hay ausencia de espermatozoides en el eyaculado, pero hay células germinales en los testículos, puede realizar ICSI con espermatozoides aislados de biopsias testiculares o aspirados de aguja fina.^{224,225} La capacidad de los espermatozoides con graves anomalías y trastornos genéticos para fertilizar óvulos humanos plantea la preocupación sobre la frecuencia de anomalías cromosómicas y malformaciones congénitas en los nacidos vivos tras ICSI, asociándose de igual forma productos de bajo peso.

Recomendaciones

A los hombres con hipogonadismo hipogonadotrófico se les puede tratar con gonadotropinas porque éstas

son efectivas y mejora la fertilidad. (Recomendación Grado B).⁸

El tratamiento específico para la infertilidad masculina incluye a los agonistas dopaminérgicos para tumores pituitarios secretores de prolactina en hombres con hipogonadismo hipogonadotrófico.

A los hombres con anomalías idiopáticas en el semen no se les debe indicar anti-estrógenos, andrógenos, gonadotropinas y bromocriptina porque ellas no han demostrado efectividad en la fertilidad. (Recomendación Grado A).⁸

El significado de los anticuerpos anti-esperma no es claro aunque se reporta como causa de infertilidad masculina en 3%. La efectividad de los corticosteroides es aún incierta. (Recomendación Grado A).⁸

Hombres con reporte de leucocitosis en el semen, no deben recibir tratamiento a menos que se identifique una infección, porque de esto no hay evidencia que aumente la tasa de embarazo. (Recomendación Grado A).⁸

Los antioxidantes como la vitamina E, C mejoran los parámetros del semen en el hombre infértil, pero no mejoran la tasa de embarazo, el suplemento con selenio ha reportado mejoramiento en la motilidad y tasa de embarazo en hombres sub-fértiles. El Glutathión tiene un efecto positivo en la mortalidad y morfología del espermatozoide, pero aún falta reportar el efecto en la tasa de embarazo. (Evidencia 1b).⁸

La cura del varicocele no debe ser ofrecida como un tratamiento de fertilidad en forma general, ya que no mejora la tasa de embarazo, observándose mejoría únicamente en los hombres con sintomatología y disminución de los parámetros del semen o en pacientes jóvenes con varicocele grande y sin atrofia testicular (Recomendación Grado A).⁸

Inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI) en el ovocito es la técnica más común utilizada para pacientes con infertilidad de factor masculino. Las tasas de embarazo y nacimiento vivo son similares a la concepción natural.

En los pacientes con azoospermia obstructiva: Cuando se cuenta con personal experto disponible, los hombres con azoospermia obstructiva pueden ser sometidos a corrección quirúrgica de la obstrucción del epidídimo, porque puede restaurar el patrón del tubo y mejorar la fertilidad, esta corrección quirúrgica puede considerarse una alternativa a la recuperación quirúrgica del semen y fertilización *in vitro*. (Recomendación Grado C).⁸

En azoospermia no obstructiva, extracción de espermatozoides testicular puede cosechar suficientes espermatozoides para lograr la fecundación de los ovocitos y embarazo posterior, incluso en pacientes con síndrome de Klinefelter, previamente considerada estéril.

Los niños nacidos tras reproducción asistida pueden tener bajo peso al nacer.

Falla en la eyaculación: Los tratamientos (Alfa agonista: imipramina, pseudoefedrina, o parasimpaticomiméticos y

INFERTILIDAD:

Falla para concebir después de relaciones sexuales no protegidas por 12 meses, en ausencia de patología reproductiva conocida.

INVESTIGACIÓN TEMPRANA:

Pacientes mayores de 35 años, en preparación para tratamiento de cáncer y pacientes con historia de factores predisponentes.

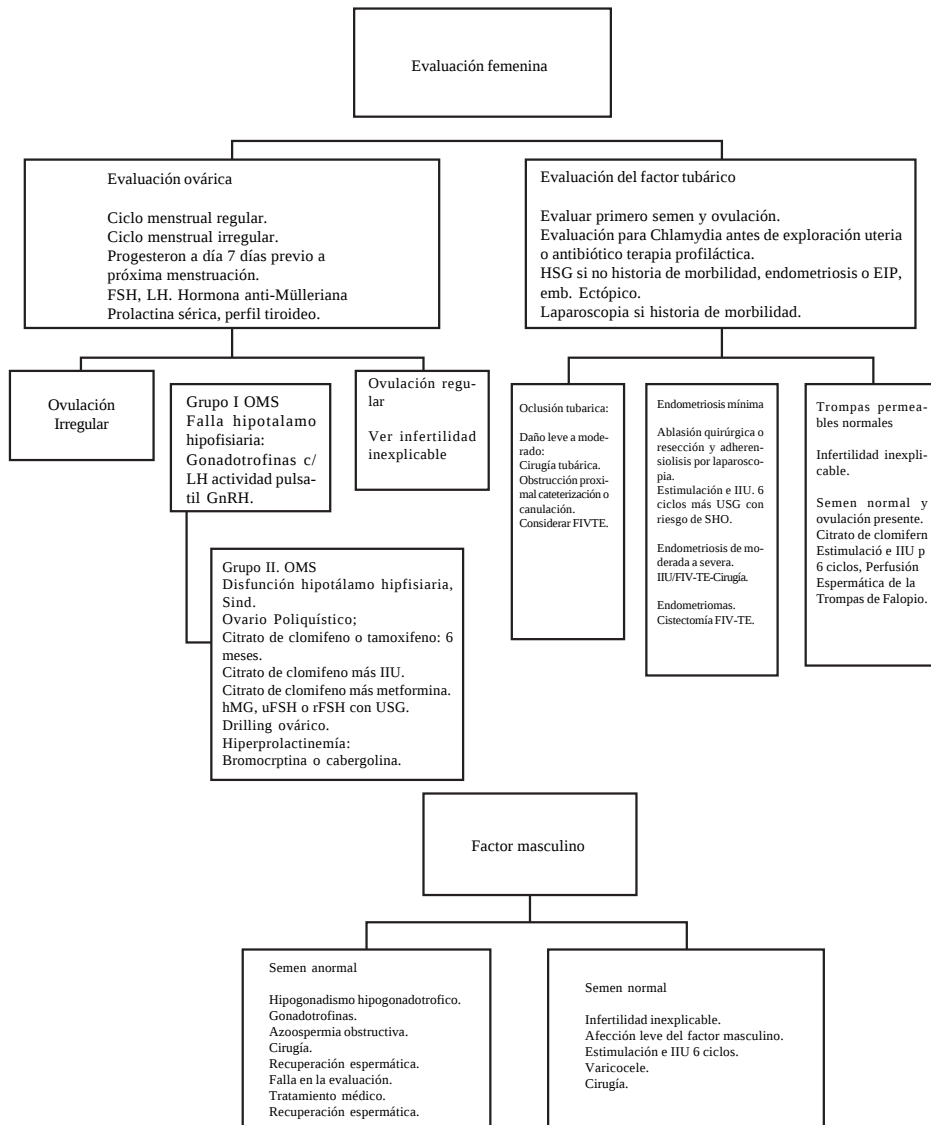


Figura 2. Diagrama de flujo.

neostigmina), para la falla eyaculatoria, pueden restaurar la fertilidad sin la necesidad de métodos invasivos para recuperación del espermatozoides o el uso de procedimientos de reproducción asistida, sin embargo, se debe evaluar diferentes opciones de tratamiento. (Recomendación Grado C).⁸

- **Metas del tratamiento:** Lograr que las parejas que acuden por infertilidad a esta clínica logren el embarazo y un hijo sano en casa, en el menor tiempo posible (Figura 2).

Definiciones^{1,2}

Aborto espontáneo: Pérdida espontánea de un embarazo clínico antes de completadas las 20 semanas de edad

gestacional (18 semanas después de la fecundación) o si la edad gestacional es desconocida, la pérdida de un embrión/feto de menos de 400 g.

Aborto inducido: La interrupción deliberada de un embarazo clínico que tiene lugar antes de completar las 20 semanas de edad gestacional (18 semanas después de la fecundación) o, si la edad gestacional es desconocida, de un embrión o fetos de menos de 400 g.

Aborto recurrente espontáneo: Pérdida de dos o más embarazos clínicos.

Aborto retenido: Aborto clínico donde el embrión o feto es no viable y no es expulsado espontáneamente del útero.

Anomalías congénitas: Todas las anomalías estructurales, funcionales y genéticas diagnosticadas en fe-

tos abortados, en bebés al nacer o en el periodo neonatal.

Bajo peso al nacer: Peso al nacer menor a 2,500 g.

Blastocisto: Embrión, 5 o 6 días después de la fecundación, con masa celular interna, capa externa de trofoectodermo y cavidad o blastocele lleno de líquido.

Ciclo cancelado: Ciclo de TRA en el cual la estimulación ovárica y el monitoreo han sido llevados a cabo con la intención de hacer un tratamiento, pero no se procedió a la aspiración folicular o a la transferencia del embrión, en el caso de un embrión descongelado.

Ciclo de donación de ovocitos: Ciclo en el cual los ovocitos de una donante son obtenidos para aplicación clínica o de investigación.

Ciclo de receptora de embriones: Un ciclo de TRA en el cual la mujer recibe cigotos o embriones donados.

Ciclo de receptora de ovocitos: Ciclo de TRA en el cual una mujer recibe ovocitos de una donante.

Ciclo de transferencia de embriones criopreservados/descongelados (TEC/D): Procedimiento de TRA en el cual el monitoreo es llevado a cabo con la intención de transferir embriones criopreservados descongelados. Nota: un ciclo de TEC/D es iniciado cuando la medicación específica es indicada o el monitoreo del ciclo es iniciado con la intención de tratamiento.

Ciclo de transferencia de embriones: Ciclo de TRA durante el cual uno o más embriones son colocados en el útero o en la trompa de Falopio.

Ciclo de transferencia de ovocitos criopreservados/descongelados (TEC/D): Procedimiento de TRA en el cual el monitoreo es llevado a cabo con la intención de fecundar ovocitos criopreservados/descongelados y transferir los embriones formados.

Ciclo iniciado: Ciclo de TRA en el cual la mujer recibe medicación para estimulación ovárica, o monitoreo en el caso de ciclos naturales, con la intención de llevar a cabo un tratamiento, independientemente de si se realiza la aspiración de ovocitos.

Ciclo natural de FIV: Procedimiento de FIV en el cual uno o más ovocitos son obtenidos de los ovarios durante un ciclo menstrual espontáneo sin uso de drogas.

Ciclo natural modificado: Procedimiento de FIV en el cual uno o más ovocitos son obtenidos de los ovarios durante un ciclo menstrual espontáneo. Las drogas son administradas con el único propósito de bloquear el pico espontáneo de LH e inducir la maduración final del ovocito.

Ciclo para receptora de espermatozoides: Ciclo de TRA en el cual una mujer recibe espermatozoides de un donante que no es su pareja.

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

Criopreservación: La congelación o la vitrificación y el almacenamiento de gametos, cigotos, embriones o tejido gonadal.

Diagnóstico genético preimplantation (DGP): Análisis de cuerpos polares, blastómeras o trofoectodermo de ovocitos, cigotos o embriones para la detección de alteraciones específicas, genéticas, estructurales, y/o cromosómicas.

Donación de embriones: Transferencia de embriones resultantes de gametos (espermatozoides y ovocitos) que no se originaron de la receptora y su pareja.

Eclosión asistida: Procedimiento *in vitro* mediante el cual la zona pelúcida de un embrión es adelgazada o perforada por métodos químicos, mecánicos o con láser para ayudar en la eclosión del blastocisto.

Eclosión: Proceso mediante el cual un embrión en el estado de blastocisto se separa de la zona pelúcida.

Edad gestacional: Edad de un embrión o feto calculada al sumar dos semanas (14 días) al número de semanas completadas después de la fecundación. Nota: para transferencia de embriones criopreservados/ descongelados, la fecha estimada de fecundación es calculada restando la edad del embrión en el momento de la criopreservación a la fecha de la transferencia de embriones criopreservados y descongelados.

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

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

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

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

Embrión-feto reducción: Procedimiento para reducir el número de embriones o fetos viables en un embarazo múltiple.

Embrión: Producto de la división del cigoto hasta el fin del estadio embrionario (ocho semanas después de la fecundación). (Esta definición no incluye partenotes –generados a través de partenogénesis– ni productos de la transferencia de núcleos de células somáticas.)

Estimulación ovárica controlada (EOC) para ciclos no de TRA: Tratamiento farmacológico en el cual las mujeres son estimuladas para inducir el desarrollo de más de un ovocito.

Estimulación ovárica controlada (EOC) para TRA: Tratamiento farmacológico en el cual las mujeres son estimuladas para inducir el desarrollo de múltiples folículos ováricos para obtener múltiples ovocitos en la aspiración folicular.

Estimulación ovárica suave para FIV: Procedimiento mediante el cual los ovarios son estimulados con gona-

dotropinas y/o otros compuestos con la intención de limitar el número de ovocitos obtenidos para FIV a menos de siete.

Fecundación in vitro (FIV): Técnica de Reproducción Asistida (TRA) que involucra fecundación extracorpórea.

Fecundación: Penetración de un ovocito por un espermatozoide y la combinación de sus materiales genéticos, lo que resulta en la formación de un cigoto.

Feto: Producto de la fecundación desde el fin del desarrollo embrionario, a las ocho semanas después de la fecundación, hasta el aborto o el nacimiento.

Gestación/Nacimiento múltiple: Embarazo/parto con más de un feto/bebé.

Gestante subrogada: Mujer que lleva adelante un embarazo habiendo acordado que ella entregará el bebé a los padres previstos. Los gametos pueden originarse de los padres previstos y/o de terceros.

Glosario

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

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

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

Inyección intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI, por sus siglas en inglés): Procedimiento mediante el cual un solo espermatozoide es inyectado en el citoplasma de un ovocito.

MESA (por sus siglas en inglés): Aspiración microquirúrgica de espermatozoides epididimarios.

MESE (por sus siglas en inglés): Extracción microquirúrgica de espermatozoides epididimarios.

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

MicroTESE (por sus siglas en inglés): Extracción microquirúrgica de espermatozoides testiculares.

Mortalidad perinatal: Muerte fetal o neonatal que ocurre durante el embarazo tardío (a las 20 semanas completas de edad gestacional o más tarde), durante el nacimiento, o hasta completados los siete días después del nacimiento.

Muerte fetal (mortinato): Muerte que ocurre antes de la completa expulsión o extracción del producto de una fecundación, a partir de la semana 20 de edad gestacional. La muerte es determinada por el hecho de que el feto no respire ni muestre otra evidencia de vida, tal como latido fetal, pulsación del cordón umbilical, o movimiento definido de los músculos voluntarios.

Muerte neonatal temprana: Muerte de un nacido vivo dentro de los primeros siete días del nacimiento.

Muerte neonatal: Muerte de un recién nacido vivo dentro de los 28 días del nacimiento.

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

Muy bajo peso al nacer: Peso menor a 1,500 g.

Nacimiento a término completo: Nacimiento de un recién nacido vivo o mortinato que tiene lugar entre las 37 y 42 semanas de edad gestacional.

Nacimiento postérmino: Nacimiento vivo o muerto que tiene lugar después de completadas las 42 semanas de edad gestacional.

Nacimiento prematuro extremo: Parto de un nacido vivo o muerto que tiene lugar después de la semana 20 y antes de las 32 semanas completas de edad gestacional.

Nacimiento pretérmino (extremo): Un nacimiento vivo o mortinato que sucede después de la semana 20 y antes de la semana 28 de edad gestacional.

Nacimiento pretérmino: Nacimiento que tiene lugar después de 20 semanas y antes de completadas las 37 semanas de edad gestacional.

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

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

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

Período neonatal: Intervalo de tiempo que comienza con el nacimiento y termina con 28 días completados después del nacimiento.

PESA (por sus siglas en inglés): Aspiración percutánea de espermatozoides epididimarios.

Peso bajo al nacer (extremo): Peso al nacer inferior a 1,000 g.

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

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

Saco(s) o embrión (es) evanescente(s): Documentación ecográfica de la desaparición espontánea de uno o más

sacos gestacionales o embriones de un embarazo en marcha.

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

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

Tamizaje genético preimplantation (PGS, por sus siglas en inglés): Análisis de cuerpos polares, blastómeras o trofoectodermo de ovocitos, cigotos o embriones para la detección de aneuploidías, mutaciones y/o rearrreglos del ADN.

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

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

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

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

Tasa de parto después de TRA por paciente: Número de partos con al menos un nacido vivo por paciente después de un número especificado de tratamientos de TRA.

Tasa de partos: El número de partos expresados por cada 100 ciclos iniciados, ciclos de aspiración o ciclos de transferencia de embriones. Cuando la tasa de partos es expresada, el denominador (iniciados, aspirados o transferencias) debe ser especificado. Esto incluye partos que resultaron en el nacimiento de uno o más nacidos vivos y/o mortinatos. Nota: el parto de un solo bebé único o múltiple, es registrado como un solo parto.

Tasa total de nacimientos con al menos un nacido vivo: Número total estimado de partos con al menos un recién nacido vivo como resultado de un ciclo de TRA ini-

ciado o aspirado incluyendo todos los ciclos en fresco y los ciclos criopreservados y descongelados. Esta tasa es usada cuando todos los embriones en fresco y los criopreservados/descongelados - de un ciclo de FIV han sido usados. Nota: El parto de un bebé único o múltiple, es registrado como un solo parto.

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

TESA (por sus siglas en inglés): Aspiración de espermatozoides testiculares.

TESE (por sus siglas en inglés): Extracción de espermatozoides testiculares.

Torsión ovárica: Rotación parcial o completa del pedículo vascular ovárico que causa obstrucción del flujo sanguíneo ovárico, y puede llevar a la necrosis de tejido ovárico.

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

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

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

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

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

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

Referencias

1. Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7th. Ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.
2. Zegers F, Adamsom G, Mouzon J, Ishihara O. International committee for monitoring assisted reproductive technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology. Fertil Steril 2009; 92: 1520-24.
3. Glosario de terminología en Técnicas de Reproducción Asistida. Versión revisada y preparada por el International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) y la Organización Mundial de la Salud, Traducido y Publicado por la Red Latinoamericana de Reproducción Asistida. 2010.

4. Anuario Estadístico. Clínica de Especialidades de la Mujer. SEDE-NA; 2011.
5. Remohí J, Bellevr J, Domingo J, Bosch E, Pellicer A. Manual Práctico de Esterilidad y Reproducción Humana. Aspectos Clínicos. 3a. Ed. McGraw Hill; 2008.
6. The practice committee of the American Society for Reproductive Medicine. Optimal evaluation of the infertile female. *Fertility and Sterility*. Vol. 86, S4. 2006.
7. Seibel MM. Infertility. A comprehensive text. East Norwalk, Conn: Appleton and Lange; 1990. p. 83.
8. Clinical Guideline. Developed by the National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. 11 February 2004.
9. Firmbach F, Medeiros F, Salvador M, Borges E, Pasos B, Bedin E. Effect of smoking on antioxidant levels and presence of leukocytospermia in infertile men: a prospective study. *Fertility and Sterility* 2008; 90(2): 278-83.
10. Luke B, Brown MB, Missmer SA, Bukulmez O, Leach R, Stern JE. The effect of increasing obesity on the response to and outcome of assisted reproductive technology: a national study. 2011.
11. Pérez PE. Atención Integral de la Infertilidad. Endocrinología, Cirugía y Reproducción Asistida. 3ra. Ed. Editorial Médica Panamericana; 2011.
12. Evers JL. Female Subfertility. *Lancet* 2002; 360: 151-9.
13. Guías de Práctica Clínica 2009-2010 del Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia, A.C.
14. Taylor PJ. Infertility. An overview. *Ann R Coll Phys Surg Can* 1983; 16: 425.
15. World Health Organization. WHO. Manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. Cambridge. 2000.
16. American Society for Reproductive Medicine. Infertility History Form.
17. Gleincher N. et al. Anti-Müllerian hormone (AMH) defines, independent of age, low versus good live birth chances in women with severely diminished ovarian reserve. *Fertility and Sterility* 2010; 94: 7.
18. Rosenfeld DL, Garcia CRA. Comparison of endometrial histology with simultaneous plasma progesterone determinations in infertile woman. *Fertil Steril* 1976; 27: 1256.
19. Marik J, Hulka J. Luteinized unruptured follicle syndrome: a subtle cause of infertility. *Fertil Steril* 1978; 29: 270.
20. Gomel V, Taylor PJ, Yuste AA, Rioux JE. Laparoscopy and Hysteroscopy in gynecological practice. Chicago Yerra Boa Medical Publishers 1999.
21. Bettocchi S, Ceci O, Di Venere R, Pansini MV, Pellegrino A, Marelllo F, Nappi L. Advanced operative office Hysteroscopy without anesthesia: analysis of 501 cases treated with a 5 fr Bipolar electrode. *Human Reproduction* 2002; 17: 2435-8.
22. Bettocchi S, Ceci O, Di Venere R, Pansini MV, Pellegrino A, Marelllo F, Nappi L. Advanced operative office Hysteroscopy without anesthesia: analysis of 501 cases treated with a 5 fr Bipolar electrode. *Human Reproduction* 2002; 17: 2435-8.
23. Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Hogan JW, Gardiner AC, Blazar AS, Berk CA. Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril* 1997; 67: 110-4.
24. Tan R, Pu D, Liu L, Liu J, Wu J. Comparisons of inhibin B versus antimüllerian hormone in poor ovarian responders undergoing in vitro fertilization. *Fertility and Sterility* 2011; 96: 4.
25. Hansen KR, et al. Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number. *Fertility and Sterility* 2011; 95(1).
26. Erdem M, Erdem A, Guler I, Atmaca S. Role of antral follicle count in controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination cycles in patients with unexplained subfertility. *Fertil Steril* 2008; 90(2): 360-6.
27. Streuli I, Fraisse T, Pillat Ch, Ibecheole V, Bischof P, Ziegler D. Serum antimüllerian hormone levels remain stable throughout the menstrual cycle and after oral or vaginal administration of synthetic sex steroids. *Fertil Steril* 2008; 90(2): 395-400.
28. Gleicher N, Weghofer A, Barad H. Anti-Müllerian hormone (AMH) defines, independent of age, low versus good live-birth chances in women with severely diminished ovarian reserve. *Fertil Steril* 2010; 94(7): 2824-7.
29. Navot D, Rosenwaks Z, Margalioth EJ. Prognostic assessment of female fecundity. *Lancet* 1987; 2: 645-7.
30. Hull MGR, Savage RE, Bromham DR. Prognostic Value of the post coital test A prospective study based on time/specific conception rates. *Br Med J* 1985; 291: 1693.
31. World Health Organization. WHO Laboratory manual for the examination and processing of human semen. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2010.
32. Jungheim ES, Odibo AO. Fertility treatment in women with polycystic ovary syndrome: a decision analysis of different oral ovulation induction agents. *Fertil Steril* 2010; 94(7): 2659-64.
33. Kruger TF, Menkveld R, StanderFS, Lombard CJ, Van der Merwe JP, Van Zyl JA, et al. Sperm morphologic features as a prognostic factor in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1986; 46: 1118-23.
34. Consenso de Rotterdam. Grupo de Consenso ESHRE-ASRM; 2003.
35. Consensus on Infertility Treatment Related to Polycystic Ovary Syndrome The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. *Hum Reprod* 2008; 23(3): 462-77.
36. Vause D, Cheung P, Sierra S, Claman P, et al. Induction in polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Can.* 32: 495-502.
37. Pérez PE. Abordaje de la Amenorrea y los Trastornos menstruales. Inducción de la Ovulación. En: Carranza LS. Fundamentos de Endocrinología ginecológica y reproductiva. México: Masson Doyma; 2003, p.147-68.
38. Wallace KL, Johnson V, Sopelak V, Hines R. Clomiphene citrate versus letrozole: molecular analysis of the endometrium in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 2011; 96(4): 1051-6.
39. Badawy A, Goda H, Ragab A. Induction of ovulation in idiopathic premature ovarian failure: a randomized double-blind trial. *Reproductive Biomedicine* 2007; 2: 215-19.
40. Gjonnaess H. Polycystic ovarian syndrome treated by ovarian electrocautery through the laparoscope. *Fertil Steril* 1984; 41: 20-5.
41. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Control and Prevention of peritoneal adhesions in gynecologic surgery. *Fertil Steril* 2006; 86: S1-5.
42. Edelstam G, Sjösten A, Bjuresten K, Ingvar Ek, Wanggren K, Spira J. A New Rapid and Effective Method for Treatment of Unexplained Infertility. *Hum Reprod* 2008; 23(4): 852-6.
43. American Society of Reproductive Medicine. Effectiveness and treatment for unexplained infertility. A practice committee report. *An Educational Bulletin*; 2000, p. 1-5.
44. Lenton EA. Stimulated Intrauterine Insemination: efficient, cost-effective, safe? *Human Fertil* 2004; 7: 253-65.
45. The Cochrane Collaboration. Ovarian stimulation protocols (anti-oestrogens, gonadotrophins with and without GnRH agonists/antagonists) for intrauterine insemination (IUI) in women with subfertility (Review). Published by JohnWiley & Sons, Ltd.; 2008.
46. Meldrum DR, Wisot A, Hamilton F, Gutlay AL, Kempton WF, Huynh D. Routine pituitary suppression with leuprolide before ovarian stimulation for oocyte retrieval. *Fertil Steril* 1989; 51: 455-9.
47. Muasher SJ. Use of gonadotrophin-releasing hormone agonists in controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Clin Ther* 1992; 14(Suppl A): 74-86.
48. Arslan M, Bocca S, Mirkin S, Barroso G, Stadtmauer, Oehninger S. Controlled ovarian hyperstimulation protocols for in vitro fertilization: two decades of experience after the birth of Elizabeth Carr. *Fertil Steril* 2005; 84: 555-69.
49. Nargund G, Fauser BCJM, Macklon NS, Ombelet W, Nygren K, Frydman R. The ISMAAR proposal on terminology for ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod* 2007; 22: 2801-4.
50. Strandell A, Lindhard A. Why does hydrosalpinx reduce fertility? The importance of hydrosalpinx fluid. *Hum Reprod* 2002; 17: 1141.
51. Meyer WR, Castelbaum AJ, Somkuti S, et al. Hydrosalpinges adversely affect markers of endometrial receptivity. *Hum Reprod* 1997; 12: 1393.
52. Ng EH, Ajonuma LC, Lau EY, et al. Adverse effects of hydrosalpinx fluid on sperm motility and survival. *Hum Reprod* 2000; 15: 772.
53. 2009 SART <http://www.cdc.gov/ART/ART2009> (Accessed on February 23, 2012).
54. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet* 1978; 2: 366.
55. Ingerslev HJ, Højgaard A, Hindkjaer J, Kesmodel U. A randomized study comparing IVF in the unstimulated cycle with IVF following clomiphene citrate. *Hum Reprod* 2001; 16: 696.

56. Paulson RJ, Marrs RP. Ovulation stimulation and monitoring for in vitro fertilization. *Curr Probl Obstet Gynecol Infert* 1986; 10: 497.
57. Ledger WL, Anumba D, Marlow N, et al. The costs to the NHS of multiple births after IVF treatment in the UK. *BJOG* 2006; 113: 21.
58. Maheshwari A, Gibreel A, Siristatidis CS, Bhattacharya S. Gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary suppression in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD006919.
59. Ferraretti AP, Garcia JE, Acosta AA, Jones GS. Serum luteinizing hormone during ovulation induction with human menopausal gonadotropin for in vitro fertilization in normally menstruating women. *Fertil Steril* 1983; 40: 742-7.
60. Pérez PE, Gutiérrez GA, Pérez LE, Rojas RF, (2010) Estimulación Ovárica controlada. Tiempo de reevaluar. *Rev Mex Med Reprod* 3:1-9.
- Griesinger G, Venetis CA, Marx T, et al. Oral contraceptive pill pretreatment in ovarian stimulation with GnRH antagonists for IVF: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2008; 90:1055.
62. Al-Inany HG, Youssef MA, Aboulghar M, et al. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD001750.
63. Craft I, Gorgy A, Hill J, Menon D, Podsiały B. Will GnRH antagonists provide new hope for patients considered "difficult responders" to GnRH agonist protocols? *Hum Reprod* 1999; 14: 2959-62.
64. Karande V, Gleicher N. A rational approach to the management of low responders in in vitro fertilization. *Human Reprod* 1999; 14: 1744-8.
65. Zarek SM, Muasher SJ. Mild/minimal stimulation for in vitro fertilization: an old idea that needs to be revisited. *Fertil Steril* 2011; Artículo en prensa.
66. Corfman RS, Milad MP, Bellavance TL, Ory SJ, Erickson LD, Ball GD. A novel ovarian stimulation protocol for use with the assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 1993; 60: 864-70.
67. Lu PY, Chen AL, Atkinson EJ, Lee SH, Erickson LD, Ory SJ. Minimal stimulation achieves pregnancy rates comparable to human menopausal gonadotropins in the treatment of infertility. *Fertil Steril* 1996; 65: 583-7.
68. Hwang JL, Huang LW, Hsieh BC, Tsai YL, Huang SC, Chen CY. Ovarian stimulation by clomiphene citrate and hMG in combination with cetorelix acetate for ICSI cycles. *Hum Reprod* 2003; 18: 45-9.
69. Teramoto S, Kato O. Minimal ovarian stimulation with clomiphene citrate: a large-scale retrospective study. *Reprod Biomed Online* 2007; 15: 134-48.
70. Zhang J, Chang L, Sone Y, Silber S. Minimal ovarian stimulation (mini-IVF) for IVF utilizing vitrification and cryopreserved embryo transfer. *Reprod Biomed Online* 2010; 21: 485-95.
71. Kolibianakis EM, Kalogeropoulou L, Griesinger G, Papanikolaou EG, Papadimas J, Bontis J, Tarlatzis BC. Among patients treated with FSH and GnRH analogues for in vitro Fertilization, is the addition of recombinant LH associated with the probability of live birth? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Up Date* 2007; 13: 445-52.
72. Pundir J, Sunkara SK, El-toukhy Khalaf. Meta-analysis of GnRH antagonist Protocols: Do they reduce the risk of OHSS in PCOS? *Reprod Biomed Online* 2012; 24: 6-22.
73. Kwan I, Bhattacharya S, Knox F, McNeil A. Conscious sedation and analgesia for oocyte retrieval during *in vitro* fertilisation procedures. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; :CD004829.
74. Evers JL, Larsen JF, Gnany GG, Sieck UV. Complications and problems in transvaginal sector scan-guided follicle aspiration. *Fertil Steril* 1988; 49: 278.
75. Howe RS, Wheeler C, Mastroianni LJr, et al. Pelvic infection after transvaginal ultrasound-guided ovum retrieval. *Fertil Steril* 1988; 49: 726.
76. Kroon B, Hart RJ, Wong BM, et al. Antibiotics prior to embryo transfer in ART. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 3:CD008995.
77. Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, et al. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Hum Reprod* 2011; 26: 1768.
78. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. 1992. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992; 340:17.
79. Society for Assisted Reproductive Technology, American Society for Reproductive Medicine. Assisted reproductive technology in the United States: 2001 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology registry. *Fertil Steril* 2007; 87: 1253.
80. Nagy Z, Liu J, Cecile J, et al. Using ejaculated, fresh, and frozen-thawed epididymal and testicular spermatozoa gives rise to comparable results after intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 1995; 63: 808.
81. Silber SJ, Van Steirteghem AC, Liu J, et al. High fertilization and pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection with spermatozoa obtained from testicle biopsy. *Hum Reprod* 1995; 10: 148.
82. Bhattacharya S, Hamilton MP, Shaaban M, et al. Conventional in-vitro fertilisation versus intracytoplasmic sperm injection for the treatment of non-male-factor infertility: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 2075.
83. Van Rumste MM, Evers JL, Farquhar CM. Intra-cytoplasmic sperm injection versus conventional techniques for oocyte insemination during in vitro fertilisation in patients with non-male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; :CD001301.
84. Buckett WM. A review and meta-analysis of prospective trials comparing different catheters used for embryo transfer. *Fertil Steril* 2006; 85: 728.
85. Derks RS, Farquhar C, Mol BW, et al. Techniques for preparation prior to embryo transfer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; :CD007682.
86. Mains L, Van Voorhis BJ. Optimizing the technique of embryo transfer. *Fertil Steril* 2010; 94: 785.
87. Brown J, Buckingham K, Abou-Setta AM, Buckett W. Ultrasound versus 'clinical touch' for catheter guidance during embryo transfer in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD006107.
88. 2009 SART <http://www.cdc.gov/ART/ART2009> (Accessed on February 23, 2012).
89. Purcell KJ, Schembri M, Telles TL, et al. Bed rest after embryo transfer: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2007; 87: 1322.
90. Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology, Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Guidelines on number of embryos transferred. *Fertil Steril* 2008; 90:S163.
91. Lawlor DA, Nelson SM. Effect of age on decisions about the numbers of embryos to transfer in assisted conception: a prospective study. *Lancet* 2012; 379:521.
- Paulson RJ, Sauer MV, Lobo RA. Embryo implantation after human in vitro fertilization: importance of endometrial receptivity. *Fertil Steril* 1990; 53: 870.
93. Pados G, Devroey P. Luteal phase support. *Assist Reprod Rev* 1992; 2: 148.
94. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Progesterone supplementation during the luteal phase and in early pregnancy in the treatment of infertility: an educational bulletin. *Fertil Steril* 2008; 89: 789.
95. Glujovsky D, Pesce R, Fiszbañ G, et al. Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD006359.
96. Hubayter ZR, Muasher SJ. Luteal supplementation in in vitro fertilization: more questions than answers. *Fertil Steril* 2008; 89: 749.
97. Aboulghar MA, Amin YM, Al-Inany HG, et al. Prospective randomized study comparing luteal phase support for ICSI patients up to the first ultrasound compared with an additional three weeks. *Hum Reprod* 2008; 23: 857.
98. Nyboe Andersen A, Popovic-Todorovic B, Schmidt KT, et al. Progesterone supplementation during early gestations after IVF or ICSI has no effect on the delivery rates: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2002; 17: 357.
99. Kyrrou D, Fatemi HM, Zepiridis L, et al. Does cessation of progesterone supplementation during early pregnancy in patients treated with re-cFSH/GnRH antagonist affect ongoing pregnancy rates? A randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2011; 26: 1020.
110. Priedl G, Diedrich K, van der Ven HH, et al. The effect of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate/oestradiol valerate on the development and outcome of early pregnancies following in vitro fertilization and embryo transfer: a prospective and randomized controlled trial. *Hum Reprod* 1992; 7(Suppl. 1): 1.
101. Zarutskie PW, Phillips JA. A meta-analysis of the route of administration of luteal phase support in assisted reproductive technology: vaginal versus intramuscular progesterone. *Fertil Steril* 2009; 92:163.

102. Polyzos NP, Messini CI, Papanikolaou EG, et al. Vaginal progesterone gel for luteal phase support in IVF/ICSI cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2010; 94: 2083.
103. Daya S, Gunby J. Luteal phase support in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; :CD004830.
104. van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, et al. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; :CD009154.
105. Gelbaya TA, Kyrgiou M, Tsoumpou I, Nardo LG. The use of estradiol for luteal phase support in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2008; 90: 2116.
106. Jee BC, Suh CS, Kim SH, et al. Effects of estradiol supplementation during the luteal phase of in vitro fertilization cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2010; 93: 428.
107. Sauer MV, Cohen MA. Egg and Embryo Donation. In: *Textbook of Assisted Reproductive Technologies* 2nd. Gardner DK (ed.). London: Taylor & Francis; 2004, p. 843.
108. Joint Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada-Canadian Fertility and Andrology [trunc], Reproductive Endocrinology and Infertility Committee of the SOGC, Executive and Council of the Society of Obstetricians, Gynaecologists of Canada, Board of the Canadian Fertility and Andrology Society, Shmorgun D, Claman P. The diagnosis and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *J Obstet Gynaecol Can* 2011; 33(11): 1156-62.
109. Elchalal U, Schenker JG. The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome-views and ideas. *Hum Reprod* 1997; 12: 1129.
110. Braat DD, Schutte JM, Bernardus RE, et al. Maternal death related to IVF in the Netherlands 1984-2008. *Hum Reprod* 2010; 25: 1782.
111. Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 559.
112. Namnoum A, Murphy A. Diagnostic and Operative Laparoscopy. In: *TeLinde's Operative Gynecology*. 8th. Ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997, p. 389.
113. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. The role of tubal reconstructive surgery in the era of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 2008; 90: S250-53.
114. Saleh WA, Dlugi AM. Pregnancy outcome after laparoscopic fimbrioplasty in nonocclusive distal tubal disease. *Fertil Steril* 1997; 67: 474.
115. Hesla J. Laparoscopic management of distal tubal disease. *Infertil Reprod Med Clinics North Am* 1997; 8(3): 425.
116. Marana R, Catalano GF, Muzii L, et al. The prognostic role of salpingoscopy in laparoscopic tubal surgery. *Hum Reprod* 1999; 14: 2991.
117. Schlaff WD, Hassiakos DK, Damewood MD, Rock JA. Neosalpingostomy for distal tubal obstruction: prognostic factors and impact of surgical technique. *Fertil Steril* 1990; 54: 984.
118. Rock JA, Katayama KP, Martin EJ, et al. Factors influencing the success of salpingostomy techniques for distal fimbrial obstruction. *Obstet Gynecol* 1978; 52:591.
- Patton PE, Williams TJ, Coulam CB. Results of microsurgical reconstruction in patients with combined proximal and distal tubal occlusion: double obstruction. *Fertil Steril* 1987; 48:670.
- Mol BW, Swart P, Bossuyt PM, van der Veen F. Is hysterosalpingography an important tool in predicting fertility outcome? *Fertil Steril* 1997; 67: 663.
121. Woolcott R, Fisher S, Thomas J, Kable W. A randomized, prospective, controlled study of laparoscopic dye studies and selective salpingography as diagnostic tests of fallopian tube patency. *Fertil Steril* 1999; 72: 879.
122. Papaioannou S, Afnan M, Girling AJ, et al. Long-term fertility prognosis following selective salpingography and tubal catheterization in women with proximal tubal blockage. *Hum Reprod* 2002; 17: 2325.
123. Sankpal RS, Confino E, Matzel A, Cohen LS. Investigation of the uterine cavity and fallopian tubes using three-dimensional saline sonohysterosalpingography. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 73: 125.
124. Mishell D, Stenchever M, Droegemueller W, Herbst A. Infertility, etiology, diagnostic evaluation, management and diagnosis. In: *Comprehensive Gynecology*. 3rd. Ed. St. Louis: Mosby-Year Book, Inc.; 1997, p. 1113.
125. Papaioannou S, Afnan M, Girling AJ, et al. The effect on pregnancy rates of tubal perfusion pressure reductions achieved by guide-wire tubal catheterization. *Hum Reprod* 2002; 17: 2174.
126. American College of Obstetricians and Gynecologists. Operative laparoscopy. *ACOG Educational Bulletin* 1997; 239: 1-4.
127. Hesla J. Laparoscopic management of distal tubal disease. *Infertil Reprod Med Clinics North Am* 1997; 8(3): 425.
128. Trussell J, Guilbert E, Hedley A. Sterilization failure, sterilization reversal, and pregnancy after sterilization reversal in Quebec. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 677.
129. Yoon TK, Sung HR, Cha SH, et al. Fertility outcome after laparoscopic microsurgical tubal anastomosis. *Fertil Steril* 1997; 67: 18.
130. Rock JA, Guzick DS, Katz E, et al. Tubal anastomosis: pregnancy success following reversal of Falope ring or monopolar cautery sterilization. *Fertil Steril* 1987; 48:13.
131. Cha SH, Lee MH, Kim JH, et al. Fertility outcome after tubal anastomosis by laparoscopy and laparotomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001; 8: 348.
132. Buttram VC Jr, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril* 1981; 36:433.
- Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB, Fujimoto VY. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 357.
134. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 2009; 91: 1215.
135. Orisaka M, Kurokawa T, Shukunami K, et al. A comparison of uterine peristalsis in women with normal uteri and uterine leiomyoma by cine magnetic resonance imaging. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 135: 111.
136. Lefebvre G, Vilos G, Allaire C, et al. The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can* 2003; 25: 396.
137. Ubaldi F, Tournaye H, Camus M, et al. Fertility after hysteroscopic myomectomy. *Hum Reprod Update* 1995; 1: 81.
138. Hillis SD, Marchbanks PA, Peterson HB. Uterine size and risk of complications among women undergoing abdominal hysterectomy for leiomyomas. *Obstet Gynecol* 1996; 87:539.
139. Iverson RE Jr, Chelmow D, Strohbehn K, et al. Relative morbidity of abdominal hysterectomy and myomectomy for management of uterine leiomyomas. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 415.
140. American College of Obstetricians and Gynecologists. Surgical alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. *ACOG practice bulletin* 16. ACOG 2000; Washington, DC.
141. Stotland NE, Lipschitz LS, Caughey AB. Delivery strategies for women with a previous classic cesarean delivery: a decision analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:1203.
- Wallach EE, Vlahos NF. Uterine myomas: an overview of development, clinical features, and management. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 393.
143. Vercellini P, Maddalena S, De Giorgi O, et al. Determinants of reproductive outcome after abdominal myomectomy for infertility. *Fertil Steril* 1999; 72: 109.
144. Marchionni M, Fambrini M, Zambelli V, et al. Reproductive performance before and after abdominal myomectomy: a retrospective analysis. *Fertil Steril* 2004; 82: 154.
145. Saleh S, Issa A. Reproductive outcome after abdominal myomectomy. *J Obstet Gynaecol* 2000; 20: 282.
146. Gavai M, Berkes E, Lazar L, et al. Factors affecting reproductive outcome following abdominal myomectomy. *J Assist Reprod Genet* 2007; 24: 525.
147. Simón C, Martínez L, Pardo F, et al. Müllerian defects in women with normal reproductive outcome. *Fertil Steril* 1991; 56:1192.
148. March CM. Intrauterine adhesions. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995; 22:491.
149. Schenker JG. Etiology of and therapeutic approach to synechia uteri. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 65:109.
150. Letterie, GS. Structural abnormalities and reproductive failure: effective techniques for diagnosis and management, Blackwell Science, Massachusetts 1998.
- Netter A, Musset R, Lambert A, et al. [Tuberculous endo-uterine symphysis; an anatomo-clinical and radiologically characteristic syndrome]. *Gynecol Obstet (Paris)* 1955; 54: 19.

152. Bettocchi S, Ceci O, Di Venere R, Pansini MV, Pellegrino A, Marelllo F, Nappi L. Advanced operative office Hysteroscopy without anesthesia: analysis of 501 cases treated with a 5 fr Bipolar electrode. *Human Reproduction* 2002; 17: 2435-8.
153. Dan Yu M, Tin-Chiu L, Enlan X, Factor affecting reproductive outcome of hysteroscopic adhesiolysis for Asherman syndrome. *Fertil Steril* 2008; 89: 715-22.
154. Dan Yu, Yat-May, Ying C, et al. Asherman syndrome-one century later. *Fertil Steril* 2008; 89: 759-79.
155. Loh FH, Tan AT, Kumar J, Ng SC. Ovarian response after laparoscopic ovarian cystectomy for endometriotic cysts in 132 monitored cycles. *Fertil Steril* 1999; 72: 316.
156. Exacoustos C, Zupi E, Amadio A, et al. Laparoscopic removal of endometriomas: sonographic evaluation of residual functioning ovarian tissue. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 68.
157. Ragni G, Somigliana E, Benedetti F, et al. Damage to ovarian reserve associated with laparoscopic excision of endometriomas: a quantitative rather than a qualitative injury. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1908.
158. Somigliana E, Ragni G, Benedetti F, et al. Does laparoscopic excision of endometriotic ovarian cysts significantly affect ovarian reserve? Insights from IVF cycles. *Hum Reprod* 2003; 18: 2450.
159. Nargund G, Cheng WC, Parsons J. The impact of ovarian cystectomy on ovarian response to stimulation during in-vitro fertilization cycles. *Hum Reprod* 1996; 11: 81.
160. Ho HY, Lee RK, Hwu YM, et al. Poor response of ovaries with endometrioma previously treated with cystectomy to controlled ovarian hyperstimulation. *J Assist Reprod Genet* 2002; 19: 507.
161. Demirol A, Guven S, Baykal C, Gurgan T. Effect of endometrioma cystectomy on IVF outcome: a prospective randomized study. *Reprod Bio-med Online* 2006; 12: 639.
162. Tsoumpou I, Kyrgiou M, Gelbaya TA, Nardo LG. The effect of surgical treatment for endometrioma on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2009; 92: 75.
163. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20: 2698.
164. Vercellini P, Vendola N, Bocciarelli L, et al. Laparoscopic aspiration of ovarian endometriomas. Effect with postoperative gonadotropin releasing hormone agonist treatment. *J Reprod Med* 1992; 37: 577.
165. Saleh, A, Tulandi, T. Surgical management of ovarian endometrioma. *Infertil Reprod Med Clin North Am* 2000; 11: 61.
166. Vercellini P, Chapron C, De Giorgi O, et al. Coagulation or excision of ovarian endometriomas? *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 606.
167. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, et al. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; :CD004992.
168. Muzii L, Bellati F, Palaia I, et al. Laparoscopic stripping of endometriomas: a randomized trial on different surgical techniques. Part I: clinical results. *Hum Reprod* 2005; 20: 1981.
169. Muzii L, Bianchi A, Bellati F, et al. Histologic analysis of endometriomas: what the surgeon needs to know. *Fertil Steril* 2007; 87: 362.
170. Leyland N, Casper R, Laberge P, Singh SS, Allen L, Arendas K. Endometriosis: diagnosis and management. *J Obstet Gynaecol Can* 2010; 32: S1-32.
171. de Kretser DM. Male infertility. *Lancet* 1997; 349:787.
- The Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association, The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Report on optimal evaluation of the Infertile Male. *Fertil Steril* 2004;82: S123-S130.
- Baker HWG. Male infertility. In: *Endocrinology*, de Groot LJ (ed.). Philadelphia: Saunders; 1994, p. 2404.
174. Wang C, Swerdloff RS. Medical treatment of male infertility. In: *Infertility Evaluation and Treatment*, Keye WR, Chang RJ, Rebar RW, Soules MJ (eds.). Philadelphia: Saunders; 1995, p. 609.
175. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 4th. Ed. Cambridge University Press, Cambridge 1999.
176. Eley A, Pacey AA, Galdiero M, et al. Can Chlamydia trachomatis directly damage your sperm? *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 53.
177. Hua VN, Schaeffer AJ. Acute and chronic prostatitis. *Med Clin North Am* 2004; 88: 483.
178. Bar-Chama N, Goluboff E, Fisch H. Infection and pyospermia in male infertility. Is it really a problem? *Urol Clin North Am* 1994; 21:469.
- Hendry WF, Hughes L, Scammell G, et al. Comparison of prednisolone and placebo in subfertile men with antibodies to spermatozoa. *Lancet* 1990; 335:85.
180. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. World Health Organization. *Fertil Steril* 1992; 57: 1289.
181. Hargreave TB. Varicocele: Overview and commentary on the results of the World Health Organization Varicocele Trial. In: *Current Advances in Andrology*, Waites GMH, Frick J, Baker GWH (eds.). Salzburg (Austria): Monduzzi Editore; 1997, p. 31.
182. Grasso M, Lania C, Castelli M, et al. Low-grade left varicocele in patients over 30 years old: the effect of spermatic vein ligation on fertility. *BJU Int* 2000; 85: 305.
183. Unal D, Yeni E, Verit A, Karatas OF. Clomiphene citrate versus varicolectomy in treatment of subclinical varicocele: a prospective randomized study. *Int J Urol* 2001; 8:227.
184. Evers JLH, Collins JA, Vandekerckhove P. Surgery or embolisation for varicocele in subfertile men (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2 2003. Oxford: Update Software.
185. Evers JL, Collins JA. Assessment of efficacy of varicocele repair for male subfertility: a systematic review. *Lancet* 2003; 361: 1849.
186. Southwick GJ, Temple-Smith PD. Epididymal microsurgery: current techniques and new horizons. *Microsurgery* 1988; 9: 266.
187. Belker AM, Thomas AJ Jr, Fuchs EF, et al. Results of 1,469 microsurgical vasectomy reversals by the Vasovasostomy Study Group. *J Urol* 1991; 145: 505.
188. Meacham RB, Hellerstein DK, Lipshultz LI. Evaluation and treatment of ejaculatory duct obstruction in the infertile male. *Fertil Steril* 1993; 59: 393.
189. Jarow JP. Transrectal ultrasonography in the diagnosis and management of ejaculatory duct obstruction. *J Androl* 1996; 17: 467.
190. Silber SJ, Ord T, Balmaceda J, et al. Congenital absence of the vas deferens. The fertilizing capacity of human epididymal sperm. *N Engl J Med* 1990; 323: 1788.
191. Silber SJ, Devroey P, Tournaye H, Van Steirteghem AC. Fertilizing capacity of epididymal and testicular sperm using intracytoplasmic sperm injection (ICSI). *Reprod Fertil Dev* 1995; 7: 281.
192. Silber SJ, Van Steirteghem AC, Liu J, et al. High fertilization and pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection with spermatozoa obtained from testicle biopsy. *Hum Reprod* 1995; 10: 148.
193. Mansour RT, Aboulghar MA, Serour GI, et al. Intracytoplasmic sperm injection using microscopically retrieved epididymal and testicular sperm. *Fertil Steril* 1996; 65: 566.
194. Tournaye H, Devroey P, Liu J, et al. Microsurgical epididymal sperm aspiration and intracytoplasmic sperm injection: a new effective approach to infertility as a result of congenital bilateral absence of the vas deferens. *Fertil Steril* 1994; 61: 1045.
195. Silber SJ, Nagy Z, Liu J, et al. The use of epididymal and testicular spermatozoa for intracytoplasmic sperm injection: the genetic implications for male infertility. *Hum Reprod* 1995; 10: 2031.
196. Kolettis PN, Thomas AJ Jr. Vasoepididymostomy for vasectomy reversal: a critical assessment in the era of intracytoplasmic sperm injection. *J Urol* 1997; 158: 467.
197. Pavlovich CP, Schlegel PN. Fertility options after vasectomy: a cost-effectiveness analysis. *Fertil Steril* 1997; 67: 133.
198. Robb P, Sandlow JI. Cost-effectiveness of vasectomy reversal. *Urol Clin North Am* 2009; 36: 391.
199. Wang C, Swerdloff RS. Medical treatment of male infertility. In: *Infertility Evaluation and Treatment*, Keye WR, Chang RJ, Rebar RW, Soules MJ (eds.). Philadelphia: WB Saunders; 1995, p. 609.
200. Schill WB. Survey of medical therapy in andrology. *Int J Androl* 1995; 18(Suppl. 2): 56.
201. Mesterolone and idiopathic male infertility: a double-blind study. World Health Organization Task Force on the Diagnosis and Treatment of Infertility. *Int J Androl* 1989; 12: 254.
202. Vandekerckhove P, Lilford R, Vail A, Hughes E. Clomiphene or tamoxifen for idiopathic oligo/asthenospermia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; :CD000151.

203. A double-blind trial of clomiphene citrate for the treatment of idiopathic male infertility. World Health Organization. *Int J Androl* 1992; 15: 299.
204. Foresta C, Bettella A, Garolla A, et al. Treatment of male idiopathic infertility with recombinant human follicle-stimulating hormone: a prospective, controlled, randomized clinical study. *Fertil Steril* 2005; 84: 654.
205. Attia AM, Al-Inany HG, Farquhar C, Proctor M. Gonadotrophins for idiopathic male factor subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD005071.
206. Kim HH, Schlegel PN. Endocrine manipulation in male infertility. *Urol Clin North Am* 2008; 35:303.
207. Ramasamy R, Ricci JA, Palermo GD, et al. Successful fertility treatment for Klinefelter's syndrome. *J Urol* 2009; 182:1108.
- Raman JD, Schlegel PN. Aromatase inhibitors for male infertility. *J Urol* 2002; 167:624.
- Kandeel FR, Swerdloff RS. Role of temperature in regulation of spermatogenesis and the use of heating as a method for contraception. *Fertil Steril* 1988; 49:1.
210. Lue YH, Hikim AP, Swerdloff RS, et al. Single exposure to heat induces stage-specific germ cell apoptosis in rats: role of intratesticular testosterone on stage specificity. *Endocrinology* 1999; 140: 1709.
211. Wang C, McDonald V, Leung A, et al. Effect of increased scrotal temperature on sperm production in normal men. *Fertil Steril* 1997; 68: 334.
212. Oldereid NB, Rui H, Purvis K. Life styles of men in barren couples and their relationship to sperm quality. *Int J Fertil* 1992; 37: 343.
213. Schlegel PN, Girardi SK. Clinical review 87: In vitro fertilization for male factor infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 709.
214. Khorram O, Patrizio P, Wang C, Swerdloff R. Reproductive technologies for male infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2373.
215. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992; 340: 17.
216. Van Steirteghem AC, Liu J, Joris H, et al. Higher success rate by intracytoplasmic sperm injection than by subzonal insemination. Report of a second series of 300 consecutive treatment cycles. *Hum Reprod* 1993; 8: 1055.
217. Van Steirteghem AC, Nagy Z, Joris H, et al. High fertilization and implantation rates after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1993; 8: 1061.
218. Palermo GD, Schlegel PN, Sills ES, et al. Births after intracytoplasmic injection of sperm obtained by testicular extraction from men with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 588.
219. Reubinoff BE, Abeliovich D, Werner M, et al. A birth in non-mosaic Klinefelter's syndrome after testicular fine needle aspiration, intracytoplasmic sperm injection and preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod* 1998; 13: 1887.
220. Staessen C, Tournaye H, Van Assche E, et al. PGD in 47, XXY Klinefelter's syndrome patients. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 319.
221. Palermo GD, Cohen J, Alikani M, et al. Intracytoplasmic sperm injection: a novel treatment for all forms of male factor infertility. *Fertil Steril* 1995; 63: 1231.
222. Tariatzis, BC, Bili, H. Intracytoplasmic sperm injection. Survey of world results. *Ann NY Acad Sci* 2000; 900: 336.
223. Gnoth C, Maxrath B, Skonieczny T, et al. Final ART success rates: a 10 years survey. *Hum Reprod* 2011; 26: 2239.
224. Tournaye H, Camus M, Goossens A, et al. Recent concepts in the management of infertility because of non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1995; 10(Suppl. 1): 115.
225. Schlegel PN, Palermo GD, Goldstein M, et al. Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection for nonobstructive azoospermia. *Urology* 1997; 49: 435.

