

Osstelba

OSASUNERAKO
TEKNOLOGIEN
EBALUAKETA
EVALUACION DE
TECNOLOGIAS
SANITARIAS



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SANIDAD

INFORME

Técnicas de Reproducción Humana Asistida

- I. *Introducción* 9
- II. *Objetivos* 15
- III. *Material y Métodos* 19
 - *Identificación y síntesis de la evidencia científica*
 - *Encuesta sobre TRAH*
 - *Recopilación de la normativa vigente que regula las TRAH en España*
 - *Contacto con especialistas en Ginecología y Obstetricia*
 - *Revisión externa*
- IV. *Técnicas de Reproducción Asistida-Humana* 23
 - *Estimulación Ovárica (EO)*
 - *Inseminación Artificial*
 - *Fertilización in vitro con transferencia de embriones*
 - *Transferencia intratubárica de gametos (TIG)*
 - *Inyección Introcitoplasmática de espermatozoides (ICSI)*
- V. *Resultados de la Encuesta* 47
- VI. *Aspectos Legales y de acreditación sobre las TRAH* 55
- VII. *Conclusiones y Resumen de los criterios de inclusión* 67
- VIII. *Glosario* 73
- IX. *Bibliografía* 77
- X. *Tablas de síntesis de la evidencia científica* 83

Anexos 99

IRAILA / SEPTIEMBRE 2000

Este informe finalizado en septiembre de 2000, ha sido elaborado por:

Autores

Ainhoa Jausoro

Osteba agradece las sugerencias y aportaciones recibidas a los siguientes revisores externos:

Joaquín Calaf

Isabel de la Mata

Roberto Matorras

Javier Rey del Castillo

Financiación

Convenio de colaboración con el Instituto de Salud Carlos III y las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias a petición de la Subcomisión de Prestaciones del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud

Edita:

Gobierno Vasco.

Departamento de Sanidad.

Dirección de Planificación y Ordenación Sanitaria.

C/ Donostia-San Sebastián, 1

01010 Vitoria-Gasteiz

Tel.: 945019250

Fax: 945019280

e-mail: osteba-san@ej-gv.es

<http://www.euskadi.net/sanidad/osteba>

Depósito Legal

VI-493/04

Este documento debe ser citado como:

Jausoro A. Reproducción Humana Asistida: Descripción de las opciones terapéuticas disponibles.

Vitoria-Gasteiz. Departamento de Sanidad, Gobierno Vasco, 2000. Informe nº: Osteba E-00-05

Resumen

INTRODUCCIÓN

Se considera estéril a la pareja que no consigue embarazo tras uno o dos años de coitos normales sin métodos anticonceptivos. En la actualidad, en los países industrializados, se observa un aumento en la demanda de los servicios médicos para el estudio y tratamiento de la esterilidad. En España se ha estimado una demanda de una pareja por año y por cada 1.000 habitantes.

En cuanto a su etiología, ésta puede ser de origen femenino, masculino, mixto o de origen desconocido.

Las Técnicas de Reproducción Asistida Humana (TRAH) surgen con el objetivo principal de maximizar las posibilidades de fertilización y de embarazo viable. Su efectividad puede medirse de múltiples maneras, como: probabilidad de implantación por embrión transferido, probabilidad de embarazo, número de nacimientos, nacido vivo, aunque, lo ideal sería que los estudios midieran los resultados de efectividad como tasa de embarazo con resultado de nacido vivo, nacimientos/ciclo comenzado y finalizado. Otra forma de valorar su efectividad sería estudiando los efectos adversos.

Actualmente, en España existen 28 centros públicos y 115 privados que realizan Técnicas de Reproducción Asistida.

OBJETIVOS

1. Describir las diferentes Técnicas de Reproducción Asistida Humana en términos de: indicaciones, requisitos y criterios de inclusión/exclusión de cada una de ellas.
2. Valorar el nivel de la eficacia/efectividad de las distintas tecnologías según la evidencia científica disponible

3. Describir la normativa legal de las Técnicas de Reproducción Asistida Humana.
4. Definir principios y procedimientos de acreditación de las tecnologías de Reproducción Asistida Humana.

METODOLOGÍA

Búsqueda de información, en las bases de datos bibliográficas, de los estudios que presenten una mayor calidad metodológica y que cumplan los criterios de inclusión/exclusión previamente determinados.

Identificación, selección y síntesis de los estudios más relevantes relacionados con el tema y presentación en tablas de síntesis de evidencia científica.

Realización de una encuesta dirigida a las diferentes organizaciones sanitarias y servicios de salud de las Comunidades Autónomas del grupo de trabajo en Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Consejo Interterritorial del Servicio Nacional de Salud, solicitando información sobre la actividad referida a estas técnicas.

Recogida de la normativa que regula las técnicas en España y, con el objetivo de una mayor comprensión del tema, relación con especialistas en el área de Ginecología y Obstetricia.

TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA HUMANA

Las Técnicas de Reproducción Asistida Humana (TRAH) surgen con el objetivo principal de conseguir un embarazo viable. Son tecnologías que están en constante cambio y no existe acuerdo sobre los criterios diagnósticos o terapéuticos disponibles. En la actualidad se realizan los siguientes tratamientos para los problemas de fertilidad:

La estimulación ovárica (EO) consiste en la administración de fármacos para estimular la ovulación. Está indicada en: mujeres con trastornos ovulatorios, en la infertilidad idiopática y como adyuvante de otras TRAH.

Existen diferentes sustancias y pautas de administración. Es importante un control estricto de las dosis y un seguimiento adecuado, ya que entre sus complicaciones está el riesgo de embarazo múltiple y de síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS), que puede ser severo. Existe controversia sobre el riesgo de inducir el desarrollo de cáncer en las mujeres sometidas a este tratamiento, pero no se ha demostrado.

La inseminación artificial (IA) se define como el depósito de espermatozoides de forma no natural en el aparato reproductor femenino, con la finalidad de lograr una gestación. Dependiendo de la procedencia del semen, se puede clasificar en: 1. Inseminación artificial con semen conyugal, de pareja u homólogo, y 2. Inseminación artificial con semen de donante o heteróloga. Dependiendo del lugar de inseminación se habla de inseminación intracervical, intrauterina (IIU) siendo esta última, la más frecuentemente utilizada. La IIU es una técnica de reproducción sencilla, poco costosa y accesible. Entre sus inconvenientes destaca que se asocia a una alta tasa de embarazos múltiples, si se acompaña de estimulación ovárica. En la literatura y según la encuesta realizada se recomienda realizar un máximo de 6 ciclos de tratamiento antes de pasar a otra técnica más agresiva.

La IA con semen de donante se ha utilizado durante años como tratamiento de la esterilidad de origen masculino por patología severa del semen, pero actualmente debido a la introducción de nuevas técnicas, sobre todo la ICSI, ha disminuido su

aplicación. Actualmente se emplearía cuando existe azoospermia, ante la posibilidad de transmisión de trastornos de origen genéticos o enfermedades contagiosas al utilizar semen conyugal, en la isoimmunización RH hereditaria y en mujeres sin pareja.

La Fertilización In Vitro con Transferencia de Embriones (FIV-TE) implica la recuperación de oocitos por aspiración guiada por ultrasonidos. Se utiliza para muchas indicaciones, pero en la única en que está demostrada su efectividad es la lesión tubárica bilateral inoperable. En las demás indicaciones (endometriosis, infertilidad idiopática...) se debe emplear tras al menos 6 fallos con IIU. Es importante un control estricto para evitar complicaciones.

La transferencia intratubárica de gametos (TIG) implica la colocación de los oocitos y del semen en la trompa de Falopio para que allí tenga lugar la fertilización. Se realiza en aquellas situaciones en las que estaría indicada la FIV y no puede aplicarse (salvo en patología tubárica bilateral).

La inyección intracitoplasmática (ICSI) de un solo espermatozoide (con cabeza o núcleo espermático) en el oocito ha supuesto un importante avance en la Reproducción Asistida, especialmente en los casos de teratospermia aislada y otros factores masculinos graves. Esta técnica permite conseguir fecundación y embarazo en casos en donde se recupera un escaso número de espermatozoides móviles. Estaría indicada cuando existen fallos de fertilización total en inseminaciones *in vitro* previas, en esterilidad por factores masculinos severos y en parejas infértiles por semen borderline.

Se debería emplear previamente la FIV salvo que no se puedan recuperar un número suficiente de espermatozoides.

CONCLUSIONES

En los países industrializados se observa un aumento de la demanda de los servicios médicos para el estudio y el tratamiento de los problemas de fertilidad.

Los datos extraídos de la evidencia científica identifican la edad materna como el principal factor de riesgo para la infertilidad. La incorporación de la mujer al mundo laboral y la falta de ayudas para compaginar maternidad y trabajo conlleva un retraso de la maternidad, y esto implica un aumento de las parejas con problemas de infertilidad que deben recurrir a Técnicas de Reproducción Asistida. Además, se observan peores resultados cuanto mayor es la edad de la mujer y, a partir de los 40 años, las probabilidades de éxito disminuyen considerablemente.

Las tasas de embarazo con nacido vivo oscilan con la realización de estas técnicas entre el 5% y el 40% por procedimiento de recuperación de oocitos.

La tasa de embarazo múltiple es el efecto no deseado más frecuentemente asociado al empleo de estas técnicas. Su disminución se relaciona con la disminución del número de embriones transferidos y con un apropiado régimen de estimulación ovárica.

Sería necesario estudiar las consecuencias genéticas de los niños nacidos por estas técnicas y realizar un seguimiento a largo plazo de estos niños (crecimiento, desarrollo social, psicológico, etc) y

de sus madres (efectos de la estimulación ovárica, etc).

Se observa gran variabilidad en la utilización de estas técnicas, por lo que serían aconsejables unas guías de práctica clínica basadas en la evidencia científica para homologar las actuaciones en todas las comunidades y centros hospitalarios.

Se considera importante valorar algunos aspectos con repercusión ética y social, que no están recogidos en la normativa que regula estas Técnicas de Reproducción Asistida, como por ejemplo, el futuro de los embriones congelados durante más de cinco años, técnicas nuevas no contempladas en la Ley (ICSI, diagnóstico genético preimplantatorio, etc).

Además, se considera imprescindible el desarrollo del Registro de Actividad de los centros autorizados para realizar Reproducción Asistida, que se encuentra actualmente en fase de preparación, para un mejor control de la calidad de las actividades que se realizan en España y poder comparar los resultados con los de otros países.

I. Introducción

1. INTRODUCCIÓN

Aunque la infertilidad y la esterilidad son consideradas como situaciones similares, se trata de entidades claramente diferenciadas. Así, esterilidad se refiere a la incapacidad para concebir e infertilidad a la incapacidad para tener un hijo vivo. Desde el punto de vista demográfico el concepto utilizado es el de infertilidad. En esta revisión de la literatura hemos tratado de utilizar el término adecuado siempre que ha sido posible, aunque en ocasiones puede que su uso no haya sido el correcto debido en parte a problemas con la bibliografía manejada, que está en su mayoría en inglés, y donde no diferencian ambos términos.

La American Fertility Society considera estéril a la pareja que no consigue embarazo tras un año de coitos normales sin métodos anticonceptivos, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) habla de un periodo de dos años para considerar a una pareja estéril.

La tasa de concepción media en la población de probada fertilidad oscila alrededor del 20% por ciclo ovulatorio, así, se calcula que entre el 85% y el 90% de las parejas fértiles conciben durante el primer año de relaciones sexuales sin protección y el 90%-95% en dos años. (6)

La Agencia de Evaluación Australiana en su informe *Review of assisted reproductive technology* (6) sitúa unas cifras de prevalencia de esterilidad entre el 12%-25% de las parejas. El número de parejas que consultan por este problema es muy inferior al de parejas estériles que realmente existen, de ellas, menos de la mitad solicitan consejo médico. Y, de éstas la mitad no continúan el tratamiento.

En la actualidad en los países industrializados se observa un aumento en la demanda de los servicios médicos para el estudio y tratamiento de la esterilidad. En España se ha estimado una demanda de una pareja por año y por cada 1.000 habitantes. (55)

Etiología de la esterilidad

Puede ser de origen femenino, masculino, mixto e idiopático o de origen desconocido. (Este capítulo se recoge con más detalle en el anexo 1)

Esterilidad femenina: El 30% de las causas de esterilidad se deben a problemas en el eje hormonal hipotálamo-hipofisario femenino (45). Un grupo reducido de estas pacientes presenta insuficiencia grave con ausencia casi completa de producción hormonal hipotalámica. Éstas, son mujeres clasificadas por la OMS en el grupo 1 de anovulación que se benefician de una sustitución hormonal hipofisaria completa para alcanzar tasa de embarazo de entre un 80%-90%. Un grupo más numeroso está representado por mujeres que sufren disfunciones menores del eje hipotálamo hipofisario, grupo 2 de la OMS, incluyendo el síndrome del ovario poliquístico.

Otras causas de esterilidad femenina serían defectos tubáricos, endometriosis o malformaciones uterinas. Se ha observado que el factor de riesgo de infertilidad más importante en las sociedades occidentales es posponer la maternidad (6). El aumento en la edad materna conlleva un aumento de defectos de la ovulación, pobre calidad de los oocitos con el consiguiente aumento de anomalías cromosómicas, disminución de la receptividad endometrial, aumento de enfermedades ginecológicas, aumento de tasas de aborto

espontáneo y, aumento de la morbilidad en el embarazo.

Esterilidad masculina: Cerca del 40% de los casos de esterilidad se deben a causa masculina (45): defectos en la calidad del semen, problemas psicológicos o físicos que pueden afectar a la libido, a la erección o a la eyaculación.

La infertilidad idiopática: aparece entre el 5%-28% de las parejas. De causa desconocida, su diagnóstico se establece por exclusión. Se utiliza un tratamiento empírico para el abordaje de la misma.

Otros factores de riesgo asociados a esterilidad serían variaciones extremas del peso, enfermedades de transmisión sexual y factores ambientales con impacto desconocido en la comunidad. (6)

Técnicas de Reproducción Asistida Humana (TRAH)

Las Técnicas de Reproducción Asistida Humana surgen con el objetivo principal de maximizar las posibilidades de fertilización y de embarazo viable. Son tecnologías en constante cambio. No existe consenso internacional para establecer claramente los algoritmos diagnósticos y para el uso óptimo de los tratamientos disponibles.

En este apartado se enumeran los diferentes métodos de tratamiento de la infertilidad:

- Estimulación ovárica (EO): Administración de fármacos, como citrato de clomifeno o gonadotropinas, con el objetivo de inducir la ovulación o promover una superovulación para la recuperación de más de un oocito durante el ciclo.
- Inseminación intrauterina (IIU): El semen capacitado es depositado en la cavidad uterina.
- Fertilización in vitro (FIV). Los oocitos recuperados son inseminados en laboratorio

con semen de la pareja (fresco o congelado) o de donante (congelado). Tras la fertilización, el embrión es transferido al cuerpo uterino o a la trompa de Falopio.

- Transferencia intratubárica de gametos (TIG): Se colocan en trompa de Falopio los oocitos y el semen para que tenga lugar la fecundación.
- Inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI): Un espermatozoide único es inyectado directamente dentro del oocito.
- Cirugía: en caso de obstrucción tubárica o para revertir la vasectomía, entre otros.

La estimulación ovárica y la cirugía no son consideradas como TRAH, sino como métodos convencionales para el tratamiento de la infertilidad. Como la estimulación ovárica se emplea ampliamente como método complementario de otras TRAH, como la inseminación artificial o la fertilización in vitro, en esta revisión también vamos a realizar su estudio.

Medición de la efectividad

Existen múltiples maneras de medir la efectividad de las diferentes TRAH. Así se definen:

- Probabilidad de implantación por embrión transferido: útil en términos de estimación del éxito de FIV como técnica de laboratorio, o para hacer comparaciones con alternativas de tratamiento como la ICSI.
- Probabilidad de embarazo. Se hace necesario definir el término embarazo:
 - Embarazo bioquímico: si la prueba de detección de la hormona gonadotropina coriónica humana (HCG) es positiva.

- Embarazo clínico: cualquier tipo de embarazo excepto aquél diagnosticado solo por medición de niveles de HCG.
- Embarazo *on-going* (en curso): embarazo de al menos 12 semanas de gestación, medido desde el primer día de la última menstruación (alcanzada esta fase, la probabilidad de un nacimiento es muy alta: $\geq 95\%$)
- Embarazo viable: embarazo de al menos 20 semanas de gestación.
- Número de nacimientos: esto no es lo mismo que el número de niños nacidos, ya que se ve influido en gran medida por el número de nacimientos múltiples, que en el caso de las TRAH suele ser mayor que en embarazos naturales.
- Nacido vivo: feto con signos de vida después de 20 semanas de gestación.
- Lo ideal sería que los estudios midieran los resultados de efectividad como tasa de embarazo con resultado de nacido vivo, nacimientos/ciclo (en la variable ciclo unos autores hablan de resultados en ciclos finalizados y otros en ciclos comenzados sin matizar el número de ciclos necesarios para conseguir el embarazo)
- La efectividad puede valorarse también mediante los indicadores de efectos adversos producidos tanto durante el embarazo y periodo perinatal, como a corto-medio plazo en los niños y madres.

II. Objetivos

2. OBJETIVOS

Los objetivos de este informe son:

- Describir las diferentes Técnicas de Reproducción Asistida Humana en términos de: indicaciones, requisitos y criterios de inclusión/exclusión de cada una de ellas.
- Valorar el nivel de la eficacia/efectividad de las distintas tecnologías en base a la evidencia científica disponible
- Describir la normativa legal de las Técnicas de Reproducción Asistida Humana.
- Definir principios y procedimientos de acreditación de las tecnologías de Reproducción Asistida Humana.

III. Material y Métodos

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Identificación y síntesis de la evidencia científica

- Búsqueda bibliográfica, de todos aquellos estudios de calidad contrastada, en las bases de datos biomédicas con el objetivo de identificar revisiones sistemáticas de la evidencia científica.

- Criterios de inclusión

Se han incluido estudios de diseño aleatorio, revisiones sistemáticas de la evidencia científica, publicaciones elaboradas por agencias de evaluación y metaanálisis publicados en inglés, español o francés.

Los estudios que se seleccionan hacen referencia básicamente a las indicaciones, a la eficacia/efectividad de las diferentes Técnicas de Reproducción Asistida y estudios que comparan diferentes técnicas.

- Criterios de exclusión

Aquellos estudios de diseño diferente a los comentados anteriormente: Se han excluido estudios que aún siendo de diseño aleatorio, la muestra estudiada fuera pequeña.

También se excluyen estudios que analizan variantes concretas de la Fertilización In Vitro como transferencia intratubárica de cigotos (ZIFT) debido a la escasa información de calidad existente sobre esta tecnología. Asimismo no se recogen estudios de disección parcial de zona (PZD) y la inyección del espermatozoide en la subzona (SUZI) por ser dos técnicas superadas actualmente por la ICSI.

Se excluyen del estudio el análisis de patologías muy concretas.

- Fuentes de información y estrategia de búsqueda
Medline, Cochrane Library, Cochrane Pregnancy and Childbirth Database, International Network of Agencies for Health Technology Assessment Database (INAHTA). En INAHTA se ha buscado desde 1992 y basándonos en una revisión sistemática de la literatura realizada por la Agencia Australiana (6) en 1998, se ha ampliado la búsqueda en las demás bases de datos desde esta fecha hasta Septiembre de 2000.

En la estrategia de búsqueda empleada se utilizan las siguientes palabras clave: Assisted reproductive technologies

In vitro fertilization AND effectiveness OR indications

Insemination AND effectiveness OR indications

Infertility, subfertility

ICSI AND effectiveness OR indications

Ovarian stimulation AND effectiveness OR indications

- Identificación, selección y síntesis de los estudios localizados. Se clasifica los estudios en niveles de calidad de evidencia científica utilizando para ello la escala de evaluación de evidencia científica propuesta por Jovell y Navarro

- Elaboración de tablas de síntesis de evidencia científica. Se presentan en tablas de síntesis de evidencia los estudios más relevantes relacionados con el tema.

Tabla 1: Escala de evaluación de la calidad de la evidencia científica

Niveles (del mayor I- al menor IX)	Calidad de la evidencia	Tipo de diseño del estudio	Condiciones de rigor Científico (*)
I	Buena	Metaanálisis de ensayos controlados y aleatorizados	Análisis de datos de pacientes individuales. Metarregresión Diferentes técnicas de análisis Ausencia de heterogeneidad Calidad de los estudios
II		Ensayos controlados y aleatorizados de muestra grande	Evaluación del poder estadístico Multicéntrico Calidad del estudio
III*	Buena	Ensayos controlados y aleatorizados de muestra pequeña	Evaluación del poder estadístico. Calidad del estudio. Multicéntrico.
IV	Regular	Ensayos prospectivos controlados no aleatorizados	Evaluación del poder estadístico Multicéntrico Calidad del estudio
V	Regular	Ensayos prospectivos controlados no aleatorizados	Controles históricos.
VI*	Regular	Estudios de cohorte	Calidad del estudio Multicéntrico Apareamiento
VII*		Estudios caso-control	
VIII	Baja	Series clínicas no controladas Estudios descriptivos: seguimiento de la enfermedad, vigilancia epidemiológica, registros, bases de datos. Comités de expertos, conferencias de consenso. Anécdotas o casos	
IX			

La calidad de los estudios evaluada mediante protocolos específicos y condiciones de rigor científico. Adaptado de Jovell AJ, Navarro-Rubio MD, Aymerich MA, Serra-Prat M. Evaluación de la evidencia científica. Med Clin (Bar) 1995; 105: 740-3. Metodología de diseño y elaboración de guías de práctica clínica en atención primaria. Atención Primaria 1997; 20:259-66

3.2 Encuesta sobre TRAH

Se ha realizado una encuesta dirigida a las diferentes organizaciones sanitarias y servicios de salud de las Comunidades Autónomas del grupo de trabajo en Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Consejo Interterritorial del Servicio Nacional de Salud. Se solicita información sobre la realización de diferentes técnicas tanto en el sistema sanitario público como privado, y sobre las indicaciones y criterios de inclusión/exclusión, que podían cambiar de unos centros a otros.

3.3 Recopilación de la normativa vigente que regula las TRAH en España. Acreditación

Se solicita información sobre la normativa legal vigente de la TRAH en España a la Dirección de Ordenación y Acreditación Sanitaria del Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco. Así mismo se consulta sobre centros existentes y nivel de acreditación de los mismos.

3.4 Contacto con especialistas en Ginecología y Obstetricia.

3.5 Revisión externa por expertos en Reproducción Humana Asistida

*IV. Técnicas de
reproducción asistida
humana*

4. TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA HUMANA

Las Técnicas de Reproducción Asistida Humana (TRAH) surgen con el objetivo principal de conseguir un embarazo viable. Son técnicas que están en constante cambio y en las que se observa una gran variabilidad en la práctica clínica.

4.1. ESTIMULACIÓN OVÁRICA (EO)

4.1.1. Concepto y descripción

Consiste en la administración de diferentes fármacos para inducir la ovulación en mujeres con desórdenes ovulatorios o, para realizar una superovulación o hiperestimulación ovárica controlada (HOC) en mujeres que van a ser sometidas a otras Técnicas de Reproducción Asistida (6)

Puede, por tanto, ser utilizada como terapia única para el tratamiento de la infertilidad o asociada a otro tipo de Técnica de Reproducción Asistida (63, 64)

Existe mucha discusión, pero poco consenso en la literatura científica sobre los protocolos y dosis óptimas de los fármacos empleados.

Una de las primeras sustancias empleadas en la estimulación ovárica tradicional es el **citrato de clomifeno**. Se trata de un derivado de la familia de los estilbenos, que se sintetizó por primera vez en 1956, siendo el fármaco más utilizado para la estimulación ovárica desde 1965.

Se emplea por vía oral. Su acción se basa en la unión del fármaco con los receptores estrogénicos

del hipotálamo, lo que provoca un bloqueo de la retroalimentación negativa del estradiol. Este efecto induce un incremento de la secreción de las gonadotropinas por la hipófisis. La estimulación suele iniciarse durante los días 2-5 del ciclo y se mantiene durante 5 días. La dosis empleada varía entre 50-250 mg/día, y así, en un metaanálisis realizado por Hughes (35) se observa que a dosis menores no es efectivo.

La ovulación ocurre habitualmente entre los días 5-10 tras la última administración, pero únicamente provoca un número limitado de oocitos, entre 1 y 3.

Los primeros intentos para conseguir ovulaciones múltiples con sustancias farmacológicas datan de 1960. La primera sustancia empleada fue la **gonadotropina menopaúsica humana (HMG) o menotropina**. Se obtiene del filtrado de orina de mujeres menopausicas y es una combinación de FSH y LH a partes prácticamente iguales. Entre sus inconvenientes está que el aumento precoz de LH puede influir negativamente y asociarse con una mayor tasa de aborto espontáneo, sobre todo en mujeres con síndrome de ovario poliquístico.

Posteriormente, y con el objetivo de evitar el pico prematuro de LH, se ha tratado de obtener extractos de FSH libres de LH. Los primeros preparados de este tipo se obtuvieron mediante anticuerpos que por inmunoafinidad se unían a la LH eliminándola en el aclarado. Estas sustancias se denominan **urofolitropinas o FSH purificada** y contienen menos de 1 Unidad Internacional (UI) de bioequivalencia de LH por cada 75 UI de FSH, pero en el filtrado final seguía habiendo hasta un 95% de otras proteínas urinarias.

Después se introdujo la **FSH altamente purificada** obtenida también por inmunoafinidad, pero utilizando directamente anticuerpos contra la FSH. El extracto resultante contiene menos de 0.1 UI de LH por cada 75 UI de FSH y menos de un 5% de proteínas urinarias. Debido a su mayor pureza se puede emplear por vía intramuscular o subcutánea.

El último avance ha sido la obtención de preparados de gonadotropinas por tecnología recombinante de ADN. La **FSH y la LH recombinantes (FSH-r y LH-r)** son preparados de gran pureza, y están libres de todo contaminante proteínico. La FSH-r tiene características muy similares a las formas urinarias, ofreciendo la ventaja de su relativa facilidad de obtención, su ausencia completa de LH y que puede administrarse por vía subcutánea. Entre sus inconvenientes destaca su elevado coste.

Los principales riesgos de las técnicas de HOC son la luteinización prematura de los folículos y el síndrome de hiperestimulación ovárica grave (OHSS). La luteinización prematura ocurre cuando se alcanzan dosis elevadas de LH en la fase inicial de la foliculogénesis. Se produce con mayor frecuencia al utilizar FSH sin purificar, pero también con FSH purificada. Los protocolos de HOC intentan frenar la descarga endógena de LH, para reducir la concentración total de esta sustancia, mediante la administración de agonistas o antagonistas de la GnRH. Los **agonistas** (administrados al inicio de la fase folicular en el protocolo corto, o en la fase previa lutea, en el protocolo largo) provocan una liberación inicial de LH y FSH (“flare-up”) que desensibiliza a la glándula pituitaria provocando un estado reversible de hipogonadotropismo hipogonadotrópico. La

administración de GnRH de forma pulsátil produce síntesis y liberación de gonadotropinas hipofisarias, mientras su administración de forma continua provoca lo anterior. Su principal indicación sería evitar el pico prematuro de LH, y entre sus inconvenientes está el efecto *flare-up*.

Los **antagonistas de la GnRH**, de más reciente desarrollo, no provocan liberaciones de gonadotropinas (no inducen “flare up”) y actúan bloqueando directamente los receptores de GnRH hipofisarios.

En estos casos, ante la disminución de la LH, el estímulo necesario para producir la ovulación se desencadena de manera controlada mediante la administración de la **hormona coriónica gonadotrópica humana (HCG)** de actividad biológica similar a la LH, una vez se han obtenido folículos maduros.

4.1.2. Indicaciones

- Mujeres con trastornos ovulatorios
- Infertilidad no explicada
- Coadyuvante de otras TRAH

4.1.3. Contraindicaciones

- Alteraciones hepáticas (en el caso del citrato de clomifeno)
- Intolerancia al preparado

4.1.4. Complicaciones

- Síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS)
Es una severa complicación asociada a la estimulación ovárica, debido a una extrema

reacción a los medicamentos administrados, particularmente en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. Oscila entre 0.5 % y 1% cuando se emplea en pacientes anovulatorias y 1-4% si se emplea en superovulación. (6)

Puede variar desde un simple agrandamiento ovárico asintomático en sus formas leves a formas graves con importante desequilibrio homeostático que cursan con ascitis, hidrotórax, hipotensión arterial, taquicardia, hemoconcentración, oliguria, retención de sodio, hiponatremia, disfunción hepática, y en casos extremos, fallo renal y accidentes trombóticos. (63) (66)

- Embarazo múltiple: es una complicación importante relacionada con el empleo de sustancias estimuladoras de la ovulación. Es importante la realización de estimulación con dosis controladas y la cancelación del ciclo si se produce un excesivo crecimiento folicular.
- Reacciones alérgicas

4.1.5. Efectos a largo plazo

- Durante los últimos años ha aumentado el interés en determinar si los fármacos empleados para la estimulación ovárica incrementan el riesgo de cáncer. Sin embargo, los resultados obtenidos de estudios epidemiológicos no dan respuestas consistentes. (66)

No se ha demostrado un incremento significativo del riesgo de cáncer, aunque es necesario seguir investigando, sobre los medicamentos utilizados en el tratamiento de la esterilidad.

La infertilidad es un factor de riesgo en sí mismo. Existe un aumento teórico del riesgo de cáncer de ovario tras la proliferación epitelial secundaria a la administración de LH y FSH.

El cáncer de mama se encuentra relacionado con menarquia precoz, menopausia tardía y nuliparidad. Los estudios que analizan el riesgo de cáncer de mama son contradictorios, unos estudios encuentran esta asociación y otros no, aunque no se pueda excluir la posibilidad de que la administración de ciertos fármacos pueda ser un factor de riesgo.

4.1.6. Efectividad

El metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados realizado por Hughes (36) encontró que el citrato de clomifeno a dosis de 50-250mg/ día es un método efectivo para inducir la ovulación y mejorar la fertilidad en mujeres oligoovulatorias. Se encuentra un incremento de la tasa de embarazo por ciclo de tratamiento (OR 3,41; IC de 95% 4,23-9,48) Entre los efectos adversos encontrados con la administración de este fármaco se encuentra el posible riesgo de cáncer de ovario y el riesgo de embarazo múltiple.

Otro metaanálisis de ensayos de diseño aleatorio realizado por los mismos autores (37) sobre la infertilidad no explicada, encuentra una pequeña mejoría en las tasas de embarazo con el uso de citrato de clomifeno, así la OR para embarazo/paciente es de 2,38 (IC de 95%, 1,22-4,72), la OR de embarazo/ciclo es de 2,5 (IC 95%, 1,35-4,62)

Los resultados de un metaanálisis realizado por Daya (19) que compara la administración de FSH y HMG en la inducción a la ovulación a pacientes que van a ser sometidas a FIV, encuentra mejores resultados en las tasas de embarazo con el uso de la FSH.

Los resultados de un metaanálisis realizado por Agrawal y col (4) concluyen que es más efectivo el uso de la FSH que HMG, si no se utiliza GnRHa, pero si se emplea los resultados son similares. En protocolos largos el uso de GnRHa, obtiene mejores resultados. El metaanálisis realizado por Daya y col (20) obtiene resultados en el mismo sentido, en protocolos largos de GnRHa *versus* protocolos cortos o ultracortos.

En una revisión de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Cataluña (45) se compara la efectividad de FSH de origen urinario y FSH recombinante en caso de hiperestimulación ovárica controlada con fines de RHA y en estimulación ovárica en mujeres con deficiencia del eje hipotálamo-hipofisario. En estas indicaciones la FSH-r parece resultar ligeramente más eficiente en términos de consumo (a menor dosis produce resultados similares) y mostrar niveles de eficacia superiores a las formas de origen urinario. Las diferencias son relativamente menores y no resultan estadísticamente significativas: la FSH-r genera entre un 3% y un 4% más de embarazos que las formas urinarias, aunque en ninguno de los casos las tasas absolutas de embarazo superan al 30% de las mujeres participantes. Pero la FSH-r resulta cerca de un 40% menos coste-efectiva que las FSH de origen urinario.

Un metaanálisis que evalúa la GH (Hormona del crecimiento) como adyuvante (44) no encuentra ventajas en mujeres sin baja respuesta previa a EO, y en el resto recomienda una investigación más profunda.

En mujeres con síndrome de ovario poliquístico (Grado 2 de la OMS) se observa una elevada frecuencia de fracaso con el empleo de citrato de clomifeno. Son mujeres con un riesgo elevado de embarazo múltiple, de síndrome de hiperestimulación ovárica y de aborto espontáneo una vez lograda la gestación. Esto parece ligado a un pico prematuro de LH. Un metaanálisis (38) realizado para estudiar a estas pacientes encontró una tasa de embarazo similar con FSH y hMG y riesgo menor de síndrome de hiperestimulación ovárica (moderada-severa) con la primera alternativa, por lo que en el futuro seguramente la opción de tratamiento en estas mujeres será FSH altamente purificada o recombinante.

En estas mujeres con síndrome de ovario poliquístico, un metaanálisis realizado para valorar la efectividad de GnRH pulsátil (8), no llegó a ninguna conclusión, por lo que sería necesario realizar estudios en un futuro que aborden este problema. También, un metaanálisis (40) que estudiaba el empleo de análogos GnRH en estas mujeres no pudo llegar a ninguna conclusión.

En el caso de esta técnica hemos podido contar con una revisión realizada por la Agencia Catalana de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (45), en la que se valora coste-efectividad, comparando el empleo de FSH-u y FSH-r, en caso de hipogonadismo hipogonadotropo y en hiperestimulación ovárica controlada. Observan que

el coste medio de la FSH-r para conseguir un embarazo se acerca a las 850.492 pts, mientras que el coste equivalente utilizando FSH de origen urinario es de unas 601.017 pts. Así el coste de un embarazo, teniendo en cuenta únicamente el consumo de FSH-r resulta cerca de un 41% más elevado que el obtenido con FSH de origen urinario. (Para realizar esta comparativa se han basado en los precios de estas sustancias en el vademécum internacional de 1999). En dicha revisión concluyen que la FSH-r no resulta coste-efectiva en mujeres relativamente jóvenes (de menos de 35 años), con problemas de esterilidad bien definidos y sin otros factores de riesgo adicionales. En mujeres con baja respuesta ovárica es probable que la superior eficacia de la FSH-r resulte especialmente coste-efectiva. De todos modos, se observa una tendencia a emplear cada vez más las formas recombinantes.

4.1.7. Conclusiones

La estimulación ovárica se emplea ampliamente durante la realización de TRAH tanto como tratamiento único como adyuvante de otras técnicas.

Existen muchas sustancias que se pueden utilizar y protocolos muy diferentes de unos hospitales a otros.

El citrato de clomifeno cuando se utiliza como sustancia inductora de la ovulación en mujeres con trastornos ovulatorios y en casos de infertilidad idiopática conlleva buenos resultados. Estos resultados son peores cuando la mujer tiene un trastorno ovulatorio del grupo 2 de la OMS con características de ovario poliquístico (estas mujeres tienen más riesgo de complicaciones graves)

Si se emplea para conseguir una EO controlada para realizar por ejemplo FIV se observan peores resultados con altas tasas de cancelación/ciclo.

En cuanto a las gonadotropinas se han empleado muchas sustancias: la HMG tiene más riesgo de complicaciones que la FSH, por lo que en la actualidad se tiende a emplear sobre todo FSH de origen urinario o más recientemente FSH recombinante.

Para evitar el pico prematuro de LH se emplea con frecuencia los agonistas GnRH y últimamente los antagonistas GnRH. En estos casos se utiliza la HCG para inducir el pico de LH.

En mujeres con trastornos ovulatorios o en parejas con infertilidad idiopática estaría indicado en primer lugar la estimulación ovárica con clomifeno y coitos dirigidos. Si tras un máximo de 6 ciclos no se produce el embarazo se pasa a otras terapias más agresivas. Es imprescindible un control estricto y empleo de dosis bajas de fármacos para evitar complicaciones.

En el caso de mujeres con síndrome de ovario poliquístico la terapéutica con EO es compleja por ser un grupo de pacientes con más riesgo de complicaciones, y de resistencia al tratamiento. En este grupo está indicado el empleo de FSH con agonistas GnRH.

En casos de EO para realización de FIV se suele emplear FSH urinario o últimamente de origen recombinante asociado a agonistas GnRH.

En todos los casos es fundamental un control estricto del crecimiento folicular mediante ecografía

e interrumpir el tratamiento o no realizar inseminación si se produce una respuesta folicular exagerada (más de 3 folículos mayores de 18 mm), para evitar OHSS severa o embarazos múltiples.

En cuanto a los efectos a largo plazo, no parece haber más riesgo de desarrollo de cáncer de ovario o de mama en las mujeres que realizan este tratamiento.

Hay que considerar también los aspectos psicológicos de la mujer, y el estrés que puede resultar el tratamiento con EO y en general, con todas las TRAH.

4.2. INSEMINACIÓN ARTIFICIAL (IA)

4.2.1. Introducción

Se define como el depósito de espermatozoides de forma no natural en el aparato reproductor femenino, con la finalidad de lograr una gestación. Al referirnos a la IA contemplamos una serie de procedimientos: la estimulación del desarrollo folicular múltiple con el objetivo de obtener el mayor número de oocitos disponibles, pero siempre intentar que sea menor de 3 (algunos autores hablan de la posibilidad de IA en ciclo natural), control de la foliculogénesis para conseguir una sincronización correcta entre el momento de la ovulación y el día de la inseminación. y, capacitación seminal que permite concentrar la mayor cantidad de espermatozoides móviles (64)

Dependiendo de la procedencia del semen, la inseminación artificial puede ser clasificada en dos grandes grupos:

- Inseminación artificial con semen conyugal, de pareja u homóloga (IAH)
- Inseminación artificial con semen de donante o heteróloga (IAD)

Dependiendo del lugar de inseminación se habla de: inseminación intracervical, intrauterina... Se ha demostrado la mayor efectividad de inseminación intrauterina (IIU) con respecto a las otras variantes, por lo que será la técnica a estudiar en este documento.

Debido a su baja complejidad, escaso costo y posibilidades de realizar en la consulta médica del ginecólogo general, representa la Técnica de Reproducción Asistida más utilizada en el mundo. Debido a su amplia difusión resulta difícil conocer el número de tratamientos que se realizan con esta técnica.

4.2.2. Inseminación artificial homóloga o con semen de pareja (IAH)

4.2.2.1. Concepto y descripción

Consiste en el depósito de forma no natural de espermatozoides procedentes de la pareja en el tracto reproductivo de la mujer con el fin de conseguir una gestación.

En muchas ocasiones se plantea como terapia previa a otras TRAH como la FIV-TE.

La posibilidad de lograr una gestación mediante esta técnica está determinada por una indicación adecuada y son precisas dos condiciones fundamentales, como son, un semen adecuado y

una anatomía pélvica que garantice la integridad tubárica.

4.2.2.2. **Indicaciones**

- Esterilidad de origen masculino:
 - Incapacidad para depositar el semen en vagina
 - Oligoastenoteratozoospermia
- Esterilidad femenina:
 - Origen cervical
 - Origen uterino
 - Endometriosis
 - Trastornos ovulatorios
 - Hostilidad del moco cervical
- Esterilidad inmunológica
- Esterilidad no explicada
- Otros: problemas de índole religioso

4.2.2.3. **Contraindicaciones**

No se consideran candidatas a la realización de esta técnica a las parejas que no cumplan los siguientes requisitos:

- Anatomía pélvica que garantice la integridad tubárica: es muy importante que al menos exista una trompa sana.
- Recuento de espermatozoides con movilidad lineal progresiva postcapacitación sea mayor o igual a tres millones.

4.2.2.4. **Complicaciones (63)**

Se observan complicaciones derivadas de la propia técnica (posibilidad de introducir gérmenes en el aparato genital, y posibilidad de reacción

anafiláctica), complicaciones por el empleo de sustancias inductoras del desarrollo folicular múltiple (embarazo múltiple, OHSS, reacciones alérgicas) y complicaciones del embarazo.

Así, se observan las siguientes complicaciones:

- Infecciones pélvicas: 0.2%
- Embarazo múltiple: 12-27%
- Síndrome de hiperestimulación ovárica
- Reacciones alérgicas

4.2.2.5. **Efectividad**

Existen diferencias en los protocolos utilizados (tipo de estimulación ovárica empleada, coordinación entre ovulación e inseminación...) entre unos centros y otros que pueden conllevar diferencias en los resultados.

A la hora de valorar la efectividad de esta técnica nos hemos basado en los resultados de 3 metaanálisis de buena calidad metodológica de ensayos clínicos controlados y aleatorizados (14, 39, 76), de un ensayo clínico controlado y aleatorizado (30) y de una revisión sistemática de la literatura.(6)

En IIU en ciclos naturales se hallan resultados muy dispares en la literatura científica. Así, la revisión realizada por la Agencia de Evaluación Australiana (6) describe estudios que obtienen mejores resultados con IIU en ciclos espontáneos que con coitos dirigidos mientras otros estudios citados encuentran resultados diferentes. La evidencia es contradictoria con respecto al valor global de la IIU. Parece que depende del diagnóstico y del método de inducción empleado.

La asociación de superovulación a la IIU incrementa las tasas de embarazo (salvo en casos de infertilidad masculina), aunque conlleva un aumento de las tasas de embarazo múltiple. En un metaanálisis realizado por Cohlen (14) se encuentra que en casos de defectos severos del semen y con más de 1 millón de espermatozoides móviles postcapacitación (excluyendo las parejas con triple defecto del semen) la primera opción de tratamiento sería la IIU en ciclo natural. En esta indicación debería valorarse la ventaja de aplicar estimulación ovárica. Para defectos menos severos del semen sería recomendable la estimulación ligera con gonadotropinas por la posible existencia de factores femeninos asociados a la esterilidad de la pareja. El metaanálisis realizado por Zeyneloglu (76) observa beneficio, en casos de infertilidad idiopática, al utilizar IIU versus coitos dirigidos (ambos asociados a estimulación con gonadotropinas). En su opinión, la IIU en ciclo natural, no daría buenos resultados en este tipo de esterilidad. La utilización de IIU asociado a gonadotropinas evitaría a estas parejas tener que someterse a procedimientos más invasivos y costosos.

En el mismo sentido, el metaanálisis realizado por Hughes (39) encuentra buenos resultados asociando IIU y FSH para situaciones de infertilidad idiopática. Sin embargo, en casos de factor masculino o endometriosis la posibilidad de obtener buenos resultados se reduce a la mitad. Esto no se confirma en el ensayo realizado por Goverde (30) en el que encuentran resultados similares para ambas indicaciones.

Goverde y col (30) realizan un estudio de diseño aleatorio y encuentran como factor importante asociado al éxito de la IIU la sincronización entre el

momento de la ovulación y la inseminación. Proponen que sean las propias mujeres las que detecten el pico de LH, y consideran como primera opción, en parejas con infertilidad idiopática y masculina la IIU sin estimulación ovárica para plantearse posteriormente la posibilidad de utilizar técnicas más invasivas.

Otro aspecto importante que se debe considerar para valorar la efectividad de la técnica es el número de ciclos fallidos para continuar o no con la técnica. En la Revisión de la Agencia Australiana (6) diversos autores observan que las tasas de éxito disminuyen después de 3-7 ciclos fallidos. Sugieren recurrir a la FIV después de 6 ciclos fallidos. En esta misma revisión hay autores que consideran que no se debe continuar cuando hay fallo con un único ciclo.

En general en la literatura recomiendan pasar a FIV tras 3-6 ciclos fallidos (6, 30)

La edad de la mujer influye en los resultados de la inseminación, y en general de todas las TRAH, por ello, se limita la edad para la aplicación de estas técnicas alrededor de los 40 años.

4.2.2.6. Conclusiones

La IIU es una Técnica de Reproducción sencilla, poco costosa y accesible. El éxito del procedimiento depende fundamentalmente de que se cumplan los criterios de inclusión de los pacientes, y de que exista una adecuada sincronización entre el momento de la ovulación y la inseminación.

Se asocia a alta tasa de embarazos múltiples ya que en muchos casos se realiza junto con estimulación ovárica.

En infertilidad masculina, siempre que el recuento de espermatozoides móviles postcapitación sea suficiente, el realizar una IA en ciclo natural puede dar buenos resultados en cuanto a tasa de embarazo y menor tasa de complicaciones.

La IIU es la primera opción de tratamiento respecto a los coitos dirigidos en infertilidad masculina. En defectos severos del semen, siempre que la concentración de espermatozoides postcapitación sea la adecuada, la primera opción realizar IIU en ciclo natural, y en defectos menos severos realizar IIU con estimulación ovárica con gonadotropinas. Número de ciclos a realizar: no más de 6.

Se recomienda realizar estimulación ovárica controlada y no realizar inseminación si hay múltiples folículos aumentados de tamaño (Hay autores que recomiendan no realizar la IIU si hay más de 3-6 folículos > 18 mm. Otros mantienen que cada caso ha de ser individualizado y discutido con la pareja). En este caso, cancelar el ciclo o recuperar los oocitos para transformarlo en un ciclo de FIV.

En infertilidad masculina y en infertilidad idiopática la primera opción de tratamiento es la IIU en ciclo natural antes de realizar una FIV (en esta técnica más cancelaciones/ciclo...) y es más coste-efectivo,

4.2.3. Inseminación artificial heteróloga o con semen de donante (IAD)

4.2.3.1. Concepto y descripción

Consiste en la realización de una técnica de inseminación artificial con semen de donante.

Actualmente se emplea semen congelado y que haya estado almacenado al menos 6 meses para garantizar la negatividad de dos test de VIH en ese periodo de tiempo y evitar la transmisión de enfermedades infecciosas, como el VIH, hepatitis B y C. Esto viene regulado en la normativa española, en el Artículo 4 del Real Decreto 1 de Marzo de 1996, N° 412/1996.

Con el empleo de semen congelado se han encontrado menores tasas de fertilización por ciclo debido a los efectos nocivos del proceso de congelación y descongelación.

4.2.3.2. Indicaciones

La inseminación artificial con semen de donante se ha utilizado durante años como tratamiento de la esterilidad de origen masculino, pero actualmente debido a la introducción de nuevas técnicas, sobre todo la ICSI se ha reducido su utilización. Si bien es cierto que el número de indicaciones ha disminuido todavía está indicada en:

- Parejas heterosexuales con azoospermia en las cuales la recuperación de espermatozoides a partir del testículo o epidídimo resulta imposible.
- Posibilidad de transmisión de trastornos de origen genético o enfermedades contagiosas al utilizar semen conyugal.
- Isoinmunización Rh
- Mujeres sin pareja.
- Cuando la pareja no quiere recurrir a ICSI estando indicado (problemas económicos...)
- Fracasos de ICSI

4.2.3.3. **Contraindicaciones**

Son las mismas que para la inseminación artificial con semen de pareja.

4.2.3.4. **Complicaciones**

Las mismas que la inseminación artificial con semen de pareja y además, riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas si no se realiza un control adecuado del semen.

4.2.3.5. **Efectividad**

Se han identificado dos metaanálisis de ensayos aleatorios y controlados que estudian la IAD.

El estudio de Goldberg y col (29) que evalúa la inseminación artificial intrauterina con semen congelado de donante versus la intracervical obtiene mejores resultados con la inseminación intrauterina.

El metaanálisis realizado por O'Brien y col (54) no observa diferencias en las tasas de embarazo entre inseminación con semen fresco vía intrauterina versus intracervical. Sin embargo, cuando se utiliza semen congelado la inseminación intrauterina presenta mejores resultados.

4.2.3.6. **Conclusiones**

La normativa obliga a la utilización de semen congelado de donante y almacenado durante al menos 6 meses para garantizar la seronegatividad en ese tiempo de dos test VIH. En estas condiciones, se observan mejores resultados con el empleo de la técnica de inseminación intrauterina, con respecto a la intracervical.

Su empleo está disminuyendo debido a la ICSI.

4.3. FERTILIZACIÓN IN VITRO CON TRANSFERENCIA DE EMBRIONES (FIV-TE)

4.3.1. **Concepto y descripción**

En 1978 tuvo lugar el primer nacimiento por empleo de esta Técnica de Reproducción Asistida. Inicialmente fue desarrollada para el tratamiento de esterilidad femenina por patología tubárica bilateral, pero actualmente el número de indicaciones ha aumentado considerablemente.

La FIV-TE consiste en la recuperación de oocitos por laparoscopia o por aspiración guiada por ultrasonidos para su inseminación in vitro con semen de pareja o de donante. El semen puede ser fresco, si procede de la pareja o congelado, si es de donante. Cuando tiene lugar la fertilización los embriones resultantes son transferidos al útero (FIV-TE) a través del cérvix o a las trompas de Falopio (transferencia tubárica) (6, 17, 33)

Habitualmente antes de la recuperación de oocitos se suele someter a la mujer a un ciclo de estimulación ovárica para garantizar la maduración del mayor número posible de oocitos.

Se observan diferencias en los programas de FIV en cuanto a los protocolos de EO, las técnicas empleadas para la detección y recuperación de oocitos maduros, los protocolos para la fertilización y cultivo de los oocitos recuperados, el número de embriones implantados y las medidas de resultado empleadas para evaluar las tasas de embarazo exitoso tras FIV.

Aunque hace más de 20 años que nació el primer bebé mediante la aplicación de esta tecnología, solamente entre el 15% al 20% de los ciclos de tratamiento iniciados con esta técnica conducen a un embarazo en curso.

Pueden emplearse múltiples fármacos en la estimulación ovárica, aunque los mejores resultados se obtienen con el uso de FSH y GnRHa.

La fertilización *in vitro* (FIV) con transferencia de embriones (TE) como tratamiento de la infertilidad debida a factores masculinos, se asocia con bajas tasas de embarazo y fertilización, con respecto a los resultados obtenidos para otras indicaciones. Dentro de las FIV podemos distinguir la FIV convencional, método mediante el cual un ovocito es inseminado con unos 60.000 espermatozoides y la FIV adicional donde la cantidad de espermatozoides empleados al menos se duplica (46)

Es importante tener en cuenta las tasas de cancelación por ciclo, por ello, tasa de embarazo/embrión transferido puede indicar mayores tasas de embarazo que tasa de embarazo/ciclo comenzado, ya que las tasas de cancelación por ciclo son del orden del 15%.

4.3.2. Indicaciones

- Oclusión, daño inoperable o ausencia bilateral de trompas de Falopio (en este caso sería indicada la FIV como primera opción)

En el resto de las indicaciones habría que considerar la FIV si existe fallo previo de técnicas menos invasivas:

- Infertilidad idiopática.

- Infertilidad asociada a un factor masculino.
- Infertilidad asociada a endometriosis.
- Cuando existen defectos en la ovulación.
- Infertilidad inmunológica.
- Cuando han fallado otras técnicas menos invasivas como la IIU (un máximo de 6 ciclos fallidos, pero individualizar según la pareja)

La FIV-TE es la única opción de tratamiento en parejas infértiles por ausencia o daño irreparable de trompas de Falopio. Para otras indicaciones, se debe aconsejar como última opción después de que hallan fallado otras opciones de tratamiento. En caso de infertilidad por factor masculino severo, las parejas deberían de considerar la ICSI en combinación con FIV-TE como la mejor opción posible.

Ha de tenerse en cuenta la edad de la mujer, pues el descenso en las posibilidades de éxito a partir de los 35 años puede hacer conveniente no retrasar el comienzo del ciclo de FIV.

4.3.3. Contraindicaciones

Patología que desaconseje el tratamiento y/o el embarazo.

4.3.4. Complicaciones

Existe evidencia de que los embarazos logrados tras seguir tratamiento con FIV-TE tienen asociados riesgos y complicaciones relacionados con la estimulación ovárica, y los procedimientos empleados para la recuperación de oocitos y la transferencia de embriones (17) (6)

Estos embarazos tienden a ser más complicados que los concebidos de forma natural. Según datos de centros individuales y registros nacionales recogidos en la revisión sistemática de la literatura realizada por la Agencia de Evaluación de Alberta (Canadá) (17) se han observado elevadas tasas de embarazos ectópicos (oscilan entre 2.1% y 8.8%), abortos espontáneos (desde 10.6% a 25%) y partos prematuros (oscilan entre 20% a 37%)

Según resultados publicados en la misma revisión de la literatura (17) durante los embarazos logrados por FIV-TE existe mayor incidencia de hipertensión inducida por el embarazo y de sangrado vaginal que requiere hospitalización, mayor riesgo de parto por cesárea que implica riesgos adicionales. La mayor tasa de enfermedades maternas conlleva a retraso del crecimiento intrauterino. La mayor parte de estos problemas guarda relación con la edad materna, superior a la de la población general.

Se estiman unas tasas de pérdida precoz del embarazo del 17% al 22% en la población general y

del 20 al 25% tras FIV (6). Las tasas promedio para todos los procedimientos son del 18%. La tasa de aborto espontáneo aumenta con la edad, seguramente debido a la elevada aneuploidía de los oocitos.

Los intentos de aumentar la probabilidad de embarazo exitoso incrementando el número de embriones transferidos hacen que también aumente la probabilidad de embarazos múltiples. Las tasas de embarazo múltiple oscilan entre 17.3% y 38%) y son significativamente mayores que en los embarazos espontáneos (alrededor del 1%). Aproximadamente el 3% de los embarazos logrados por FIV son de trillizos o más niños. Esta tasa de embarazos múltiples de alto orden depende en gran medida de la política llevada en cuanto al número de embriones transferidos. Los embarazos múltiples se asocian con mayores tasas de mortalidad perinatal, partos pretérmino y partos por cesárea (6, 11, 17)

Las tasas elevadas de mortalidad y morbilidad perinatal con FIV-TE han sido relacionadas con la prematuridad. En la revisión de la literatura realizada por la Agencia de Alberta (17) diferentes estudios aportan una elevada incidencia de niños pretérminos (40% a 60% en embarazos gemelares, y 80% a 90% en trillizos). Esta incidencia persiste elevada incluso cuando se restringe a embarazos únicos. Se ha observado que tanto los embarazos únicos como los múltiples concebidos por FIV-TE y técnicas relacionadas tienen un riesgo incrementado de complicaciones obstétricas y pediátricas, necesitan más cuidados intensivos neonatales y

permanecen más tiempo en el hospital en relación con la población general.

Existe evidencia que sugiere que los pobres resultados perinatales tras la FIV-TE y técnicas relacionadas, no se deben por completo a los embarazos múltiples y pretérmino. Se ha visto que los niños a término concebidos por FIV-TE tienen una tasa de peso al nacimiento más bajo que los concebidos de forma natural, presumiblemente en relación con la superior edad materna. (6, 11, 17)

Una reciente revisión realizada por la agencia sueca de evaluación de tecnologías sanitarias (21) refiere una alta tasa de embarazos múltiples tras FIV. Además refieren un alto riesgo de complicaciones como el parto prematuro o niños de bajo peso; incluso en parto único aumenta la incidencia de parto prematuro y de bajo peso, sin embargo en términos absolutos el riesgo de malformación es pequeño y los niños son sanos en el momento del nacimiento.

Además de estas complicaciones que son específicas de la técnica de FIV, se pueden producir complicaciones relacionadas con el empleo de fármacos para estimular la ovulación: OHSS (más común en mujeres con ovarios poliquísticos), efectos a largo plazo (asociación entre cáncer de ovario y empleo de estos fármacos: es contradictorio, ya que no indica necesariamente causa-efecto, ya que la infertilidad es un factor de riesgo independiente para el cáncer de ovario)

4.3.5. Efectividad

Las tasas de éxito de FIV-TE varían ampliamente en los diferentes programas, debido, en parte, a la falta de estandarización de las medidas de resultado. La mayoría de los programas definen éxito de FIV-TE si se consigue embarazo clínico, pero se han empleado diferentes definiciones de embarazo clínico. Otros clínicos consideran éxito el parto (sólo de nacidos vivos, o incluyendo también nacidos muertos). El denominador empleado con mayor frecuencia para calcular la tasa de éxito es el ciclo de tratamiento FIV-TE que también se define de diferentes maneras, desde ciclo comenzado y ciclo de oocitos recuperados a ciclo de embrión transferido. (6)

Como el principal objetivo de las parejas infértiles que se someten a FIV-TE es conseguir tener un niño normal y sano, una medida apropiada del éxito sería el número de recién nacidos vivos en relación con el número de ciclos de tratamiento iniciados para lograrlo, la tasa de “niños llevados a casa”. Otra medida apropiada del éxito sería el estado de salud de los niños en seguimiento a largo plazo.

A la hora de considerar el éxito de esta técnica hay que tener también en cuenta las tasas de cancelación por ciclo. Así en la revisión de la Agencia Australiana (6) refieren unas tasas de cancelación por ciclo de aproximadamente el 15%. Por ello, las tasas de embarazo por embrión transferido pueden indicar mejores resultados que tasa de embarazo por ciclo comenzado. Entre las causas de cancelación están la presencia de escaso número de folículos o el riesgo de hiperestimulación ovárica, aunque esto puede ser

hoy en día superado congelando los embriones y manteniéndolos para un ciclo posterior.

Efectividad por indicaciones

- Infertilidad tubárica

En 3 revisiones sistemáticas de la literatura de Agencias de Evaluación (6, 17, 33) se ha demostrado la efectividad de la FIV-TE para esta indicación. En términos de tasas de embarazo, la realización de esta técnica conlleva mejores resultados, estadísticamente significativos, que el tratamiento convencional o la ausencia de tratamiento.

Según algunos artículos incluidos en la revisión de la Agencia de Evaluación de Alberta (Canadá) (17) se observa una tasa de embarazo acumulado tras 4 ciclos del 77% en pacientes con esterilidad por factor tubárico puro y del 75% en pacientes con factor tubárico asociado a otros factores de infertilidad. (Esto comparable con cirugía) En otros artículos de la misma revisión se considera que estas tasas no son realistas y serían en torno al 50%.

La FIV-TE ha sido propuesta como una alternativa al empleo de la cirugía en casos de esterilidad por daño tubárico. Según estudios revisados por la Agencia de Evaluación Canadiense (17), se deberían de ofrecer tanto la cirugía como la FIV-TE y la elección debería de ser según la severidad de la enfermedad tubárica:

- La FIV es el tratamiento preferido para algunas causas de enfermedad tubárica (salpinguectomía bilateral, obstrucción

tubárica bilateral multifocal, obstrucción tubárica completa)

- La cirugía sería la opción preferida en casos de esterilización tubárica.

El periodo de tiempo transcurrido entre el tratamiento y la concepción es mayor con la cirugía tubárica que con la FIV. La potencial ventaja de la cirugía es que las mujeres que dan a luz tras su realización pueden no necesitar más intervención si desean otro embarazo. Se ha documentado que las mujeres que consiguen un embarazo con FIV-TE tienen mayor probabilidad de éxito si desean otro embarazo. Sin embargo, con FIV-TE existe mayor riesgo de complicaciones y los embarazos son de más riesgo. (17)

- Otras indicaciones

El empleo de la FIV se ha expandido en los últimos años, y actualmente esta técnica se utiliza en un amplio rango de diagnósticos de esterilidad no tubárica. Se ha sugerido que en estas indicaciones la edad de la mujer y la duración de la infertilidad son los factores pronósticos más importantes y que estas 2 variables se deben tener en cuenta a la hora de seleccionar la FIV como opción de tratamiento.

Sin embargo, la eficacia del tratamiento en estos casos es discutible debido a la frecuencia de embarazos espontáneos que pueden ocurrir. Estos embarazos independientes del tratamiento ocurren con más frecuencia en mujeres con trompas de Falopio íntegras esperando FIV-TE que en mujeres con patología tubárica severa. La tasa acumulativa de nacido vivo a los 36 meses oscila entre 16.1% en mujeres con esterilidad asociada a endometriosis

hasta 33.3% en mujeres con infertilidad no explicada. Estos datos se pueden comparar con una tasa de 15.7% para mujeres con defectos tubáricos y con una tasa del 8% en mujeres con obstrucción bilateral de las trompas de Falopio (17)

La eficacia de FIV-TE como tratamiento de infertilidad para causas distintas a las relacionadas con defectos tubáricos no se ha establecido (17). Su superioridad en relación con el tratamiento convencional o el no tratamiento no ha sido hasta la fecha claramente demostrada para la esterilidad debido a la endometriosis o a defectos de la ovulación, infertilidad inmunológica, infertilidad no explicada e infertilidad por factor masculino. No existe evidencia que sugiera que la FIV-TE pueda superar factores conocidos que causen infertilidad en ninguna de estas indicaciones.

- Infertilidad por factor masculino

Las tasas de embarazo espontáneo en casos de infertilidad por factor masculino (cuando el semen es defectuoso en cantidad y calidad) pueden ser tan bajas como 1-2%, ya que el semen debe tener capacidad de fertilizar in vivo o in vitro. La FIV-TE ha sido ampliamente empleada para el tratamiento de parejas con infertilidad por factor masculino siendo sus resultados bastante decepcionantes debido principalmente a las bajas tasas de fertilización, que condiciona un número escaso de embriones para transferir. Se han observado bajas tasas de éxito, sobre todo en parejas con infertilidad por factor masculino severo.(46)

En un intento de superar estas dificultades en la infertilidad asociada a defectos del semen, se han desarrollado modificaciones de la FIV-TE estándar, incluyendo técnicas de fertilización asistida, también denominadas técnicas de micromanipulación como PZD, SUZI e ICSI.

De todas las técnicas de fertilización asistida sólo la ICSI parece ofrecer un beneficio significativo sobre la FIV-TE en términos de tasas de fertilización, división e implantación en casos de infertilidad por factor masculino severo.

- FIV-TE en ciclos no estimulados

Durante la realización de un ciclo estimulado de FIV-TE existe un riesgo asociado de síndrome de hiperestimulación ovárica severa, y de embarazo múltiple, si no se realiza un estricto control en el número de embriones transferidos. Por ello, algunos autores sugieren la posibilidad de realización de FIV en un ciclo natural. En estos casos, las tasas de embarazo por ciclo oscilan entre 2.7% y 21%. Las tasas de nacido vivo por ciclo comenzado oscilan entre 2.7% y 18%. Aunque esta aproximación se asocia con elevadas tasas de abandono o cancelación en todas las fases, se ha sugerido que puede resultar una alternativa de bajo coste que puede ser más accesible y ofrecer más ventajas a los pacientes comparado con los ciclos estimulados de FIV-TE. El coste por recién nacido vivo puede ser mayor, por el mayor número de cancelaciones que se produce. (6, 17, 33)

Sin embargo, en la práctica el tratamiento con FIV-TE en ciclo no estimulado no es completamente natural, ya que se requieren mínimos regímenes de estimulación.

- Otros factores que intervienen

A la hora de valorar la efectividad de esta técnica es preciso valorar el número de embriones transferidos. Existe controversia en cuanto a este aspecto. En los diferentes países no existe acuerdo sobre el número ideal de embriones a transferir, y dependerá de las posibilidades de éxito en la implantación. En la normativa española, (en el artículo 4º de la Ley 22 Noviembre 1988) se refiere que “se transferirán al útero solamente el número de preembriones considerado científicamente como el más adecuado para asegurar razonablemente el embarazo”. Este número depende fundamentalmente de la edad de la mujer, aumentando su número al aumentar la edad de la paciente: así en mujeres jóvenes se transfieren habitualmente 2-3 embriones y en mujeres más mayores puede estar indicado transferir 4 embriones, sin que ello implique más riesgo de embarazo múltiple.

Los preembriones sobrantes de una FIV por no ser transferidos al útero (por problemas durante el ciclo de tratamiento o por haber resultado en un número excesivo) se crioconservarán en el Banco de preembriones durante un plazo máximo de 5 años (Ley 22 de Noviembre 1988 N° 35/1988, artículo 11). La posibilidad de congelar embriones puede aumentar la efectividad de la técnica, debido a que permite su utilización en un ciclo posterior, sin que tenga que someterse a la mujer a un nuevo programa de estimulación ovárica. Además, según la revisión de la Agencia Australiana (6) en estos

casos se observan mejores resultados, por ser el ambiente de la mujer más fisiológico. Según la revisión del “Health Council of the Netherlands, 1997” (33) a pesar de los buenos resultados todavía se ha realizado poca investigación para saber con certeza si la congelación influye en el resultado del embarazo o en el desarrollo postnatal. Otro problema importante que ocurre con la congelación de embriones en todos los países, y que en España es ya un problema importante, por haber superado un número elevado de ellos el plazo máximo establecido por la ley, es qué hacer con los embriones congelados que no son reclamados por nadie y que superen este plazo. Esta problemática ha sido abordada en el I Informe Anual de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida

Otra posibilidad que puede hacer que la FIV sea más efectiva es la donación de oocitos. Esta modalidad estaría indicada en mujeres con fallo ovárico primario o secundario, fallos repetidos en FIV, en trastornos genéticos transmisibles a la descendencia que son difíciles de diagnosticar de forma temprana por técnicas de diagnóstico prenatal (como la corea de Huntington). Según la revisión de la Agencia Australiana (6) se han observado mejores resultados en cuanto a la tasa de implantación con esta opción. En España no está permitida la utilización de oocitos congelados, y por ello es preciso recurrir a oocitos frescos. Esto puede conllevar dificultades en cuanto a la sincronización entre los ciclos menstruales de ambas mujeres.

La congelación de oocitos podría ser, en el futuro, una opción a tener en cuenta, por ejemplo en el caso de mujeres que van a ser sometidas a quimioterapia.

En el mismo sentido, y con el objetivo de aumentar las tasas de éxito, puede recurrirse a técnicas de cocultivo, con lo que se consigue in vitro un ambiente más parecido al de la madre.

Existe un estudio retrospectivo de cohortes (18) que estudia la posibilidad de transferir el embrión en fase de blastocisto (fase más tardía) a pacientes con fallos previos de FIV con la finalidad de aumentar la posibilidad de gestación y permitiendo, incluso, transferir menos embriones.

En el estudio de la efectividad se ha valorado la posibilidad de utilizar un soporte en la fase lútea con progesterona.

El transferir dos embriones de “buena calidad” en vez de tres de “calidad no probada” disminuye la tasa de embarazo múltiple aunque no se observa un efecto significativo en la tasa de embarazo, excepto en las mujeres mayores de 40 años.

Factores pronósticos

- Edad de la mujer: es el factor pronósticos más importante. A partir de 40 años, incluso antes (35 años), aumentan las tasas de cancelación de los ciclos por fertilización in vitro, aumentan las tasas de aborto, complicaciones en el embarazo (para la madre y el hijo), y en general, se produce una menor respuesta a la estimulación ovárica (6, 17, 33)
- Duración de la infertilidad: cuanto menor es la duración mejores resultados cabe esperar.
- Tipo de patología: mejores resultados en caso de patología tubárica bilateral, que es cuando se

ofrece una alternativa clara al problema identificado.

- Número de embriones transferidos: las tasas de embarazo están directamente relacionadas con el número de embriones transferidos en un ciclo de FIV, pero el hecho de transferir un número mayor de embriones implica también mayor riesgo de embarazo múltiple.

No existe acuerdo entre los diferentes países sobre el número óptimo de embriones a transferir. Dependería de la edad de la mujer y de las posibilidades de éxito en la implantación.

- Número de ciclos de FIV: se obtienen buenos resultados en los primeros cuatro ciclos, para posteriormente disminuir la efectividad.

4.3.6. Conclusiones

La FIV es una Técnica de Reproducción Asistida que se utiliza desde 1978 ampliamente en el mundo, y que según los resultados de la revisión de la literatura sólo está demostrada su efectividad en el tratamiento de la infertilidad por lesión tubárica bilateral. En el resto de indicaciones (endometriosis, factor masculino...) según la literatura de calidad consultada, que es escasa, no se puede afirmar ni negar que resulte más efectiva que el tratamiento convencional o la no realización de tratamiento. En estas patologías no se puede descartar que el embarazo sea independiente del tratamiento aplicado.

El objetivo de las técnicas de FIV debe ser la consecución de un único niño y el mejor modo de conseguirlo es transfiriendo un único embrión o al menos pocos embriones de calidad.

Existen pocos estudios que reflejen resultados después de establecerse el embarazo o que expresen los resultados en salud a largo plazo en madres o niños. Hay que prestar una atención especial a los recién nacidos tras FIV con el objetivo de descartar anomalías físicas, psíquicas o sociales.

No queda claramente reflejado en la literatura científica un aumento del riesgo de alteraciones psicológicas o neurológicas en los recién nacidos tras utilizar esta técnica; aunque parece estar claro el incremento en las tasas de embarazo múltiple y recién nacidos de bajo peso.

4.4. TRANSFERENCIA INTRATUBÁRICA DE GAMETOS (TIG)

4.4.1. Concepto y descripción

La transferencia intratubárica de gametos se desarrolló con el objetivo de simplificar la técnica de fertilización in vitro.

Implica la colocación de los oocitos y del semen en la trompa de Falopio para que tenga lugar allí la fertilización. Previamente los folículos son aspirados mediante laparoscopia o ecografía. La ecografía es una forma mejor de realizar el procedimiento, ya que no requiere anestesia general ni hospitalización de la paciente.

Entre sus ventajas está conseguir un ambiente más fisiológico e incrementar la sincronización del paso del embrión dentro del útero y que se puede emplear en casos en que la FIV no está indicada por razones de tipo religioso (6)

Entre sus inconvenientes, está que no se puede tener la seguridad de que la fertilización ha tenido lugar, ni del número de embriones que se implantan. Además en la mayoría de los casos se necesita cirugía.

Actualmente es una Técnica de Reproducción Asistida que se utiliza poco.

4.4.2. Indicaciones

Las mismas que la fertilización in vitro, cuando no puede aplicarse dicho tratamiento.

Es necesario que al menos una trompa de Falopio se encuentre sana o permeable.

4.4.3. Contraindicaciones

Esta tecnología estaría contraindicada en casos de esterilidad por factor tubárico.

4.4.4. Complicaciones

Las mismas de la estimulación ovárica y las derivadas de la recuperación de los oocitos y de la colocación de los gametos en el aparato genital femenino. Con el empleo de esta técnica se observa una tasa de embarazos múltiples del 36% (6)

4.4.5. Efectividad

Cuando surgió esta técnica se obtenían mejores resultados que con FIV por lograrse un ambiente más fisiológico para la implantación, pero hoy en día con las técnicas de cocultivo los resultados son similares (6)

Por otra parte, la presencia de endometriosis disminuye las tasas de embarazo y de parto.

Para aumentar la efectividad de esta técnica se podrían emplear los oocitos sobrantes para un ciclo de FIV si falla la TIG, congelando los embriones resultantes (opción no posible si se recurre a ella por razones religiosas)

4.4.6. Conclusiones

La TIG se emplea poco en la actualidad. Puede estar indicado si fallan otras TRHA o en caso de problemas de índole religioso. Sus complicaciones son riesgo de embarazo múltiple y otro problema asociado es la necesidad de cirugía.

4.5. INYECCIÓN INTRACITOPLASMÁTICA DE ESPERMATOZOIDES (ICSI)

4.5.1. Concepto y descripción

La inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) es una variante de la FIV, que se basa en la introducción de un único espermatozoide (con cabeza o núcleo espermático) en el oocito. Esta técnica ha supuesto un importante avance en la Reproducción Asistida, especialmente en los casos de patología masculina por defectos severos del semen (teratospermia aislada: morfología espermática normal $\leq 4\%$ y otros factores masculinos severos)

Los espermatozoides necesarios para la realización de esta técnica pueden proceder del eyaculado, del epidídimo (MESA: aspiración del semen del

epidídimo) o del testículo (TESE: extracción del semen testicular)

Esta técnica ha supuesto un avance importante para las parejas infértiles por defectos severos del semen. En estos casos la técnica ICSI da lugar a tasas de fertilización significativamente superiores a la de la FIV convencional sin alteraciones en la calidad embrionaria.

4.5.2. Indicaciones

- Fallos de fertilización total en inseminaciones *in vitro* previas.
- Infertilidad por factores masculinos severos.
- Parejas infértiles por semen borderline.

4.5.3. Contraindicaciones

Mismas que la FIV-TE.

4.5.4. Complicaciones

Tienen los mismo riesgos y complicaciones que los embarazos logrados por la FIV, relacionados con el empleo de la estimulación ovárica, los métodos extracorpóreos empleados durante el tratamiento y los procedimientos para la recuperación de oocitos y la transferencia de embriones.

Con el empleo de esta técnica lo más preocupante es el riesgo de transmisión de enfermedades genéticas:

Se ha observado que la incidencia de malformaciones mayores en niños nacidos tras técnica ICSI es de aproximadamente un 3%, lo cual se encuentra dentro del rango considerado como

normal para la población general. Estas malformaciones son más frecuentes en recién nacidos varones. (46)

De todos modos, la cifra de defectos congénitos transmitida por esta técnica puede ser mayor cuando se emplean espermatozoides procedentes del epidídimo o del testículo. Existe un riesgo de transmisión de alteraciones genéticas especialmente en los cromosomas sexuales, ya que un porcentaje considerable de parejas infértiles en programas de ICSI presenta alteraciones cromosómicas que afectan a ambos sexos (10-20% de los varones infértiles por alteración severa en la espermetogénesis presentan una microdeleción en el cromosoma Y) Por ello, aunque la ICSI se considera un procedimiento seguro, se aconseja realizar un análisis cromosómico en los miembros de estas parejas antes de realizar un procedimiento de este tipo. (46)

Está realizándose en la actualidad un estudio de seguimiento, que ha sido iniciado por el registro alemán de FIV, sobre malformaciones en niños concebidos mediante la técnica ICSI y niños concebidos de forma natural. Se va a comparar los resultados de 3500 niños nacidos por la técnica ICSI y 12000 niños de un grupo control. Este estudio está pendiente que finalice el verano de 2001.

4.5.5. Efectividad

La ICSI permite conseguir fecundación y embarazo en casos en donde se recupera un escaso número de espermatozoides móviles. A pesar de tener una alta tasa de fecundación, la tasa de éxito final en

términos de embarazo en curso por ciclo es aún baja. Resultados internacionales encuentran una tasa de embarazos por ciclo del 21,7% y una tasa de parto del 15,9%.(6)

La European Society for Human Reproduction and Embryology ha elaborado un task force que recoge los resultados de centros que realizan ICSI. Se siguieron las actividades de estos centros durante un periodo de dos años no encontrando diferencias en las tasas de embarazo en función del origen del semen (eyaculado, epidídimo o testículo). Se recogen unas tasas de éxito más elevadas y así, la tasa de embarazo viable encontrada fue del 67% al 73%, con unas tasas de aborto del 13% al 20% y unas tasas de aborto preclínico del 10% al 12%. Se observó una mayor tasa de malformaciones utilizando esperma eyaculado (2,2%) versus esperma del epidídimo. (6)

Los pacientes sin esperma en el eyaculado pueden conseguir embarazo usando ICSI con esperma del epidídimo, testicular o con espermátides.

En parejas con infertilidad idiopática y endometriosis leve en los que falla la inseminación intrauterina y tratados con FIV existe un riesgo del 11,4% de que se produzca un fallo en la fertilización, riesgo que puede ser superado con la ICSI obteniendo embriones de la misma calidad. Puede decirse que incluso en casos con alteraciones severas de la calidad seminal, el uso de la ICSI permite alcanzar tasas aproximadas de embarazo del 20% por ciclo de tratamiento. Este beneficio se obtiene tanto en casos de teratozoospermia severa (formas normales igual o menores a 4%), y de astenospermia, como de azoospermia secretora y excretora, aunque las tasas varían en función del tipo y grado de patología.

Según los resultados de un metaanálisis realizado por Van Rumste (73) la ICSI debería de recomendarse a las parejas con semen borderline. En parejas con semen normal, aunque puede haber un pequeño incremento en la tasa de fertilización por oocito inseminado, la FIV debe ser la primera opción por el coste adicional de la ICSI. Los casos con fallos previos de FIV, deberían considerar recurrir a ICSI en futuros intentos, debido a una menor proporción de fallos en la fertilización.

Según una revisión de la literatura realizada en la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Osteba (46) la ICSI presenta una efectividad demostrada en las siguientes situaciones clínicas: Fallo de fertilización total en FIV previas, infertilidad por factores masculinos severos e infertilidad por factores masculinos borderline. En aquellas parejas donde el hombre presenta un semen normal, aunque existe una ligera mejoría en las tasas de fertilización por ovocito inseminado o inyectado, la FIV puede considerarse como la primera opción de tratamiento debido a los costes adicionales que genera la ICSI. En el caso de que falle la FIV, podría valorarse la realización de ICSI, debido a las bajas tasas de fallo en la fertilización. No está demostrada su efectividad en infertilidad tubárica y semen normozoospermico en pacientes con baja respuesta a gonadotropinas. Efectividad dudosa en eyaculación retrógrada.

4.5.6. Conclusiones

La ICSI ha supuesto una revolución en el campo de la Reproducción Asistida. Es una variante de la FIV convencional, que se basa en la utilización de

un único espermatozoide que insemina al óvulo. Es una técnica cara, y más invasiva que las anteriores, ya que se produce micromanipulación a nivel de los gametos, por lo que sus indicaciones han de estar bien establecidas. Para la mujer comporta la misma sistemática que la FIV.

Es una buena opción de tratamiento en el caso de parejas con defectos severos del semen en las que antes de instaurarse esta técnica la única posibilidad de tratamiento era el recurrir a un donante de semen.

Gran parte de las infertilidades por factor masculino van a tener solución con ICSI, ya que si no se recuperan espermatozoides móviles en el eyaculado es posible encontrarlos en el epidídimo o testículo. (6) Sin embargo, en ausencia de testículos y en una parte de las azoospermias, la ICSI no será aplicable. En cuanto a los efectos en los niños nacidos por esta técnica hay que considerar el origen de los espermatozoides, y puede haber más problema si proceden de epidídimo o eyaculado, por el riesgo de transmisión de enfermedades genéticas. Por ello, en estos casos sería recomendable el análisis cromosómica a la pareja y también puede ser de ayuda el diagnóstico genético preimplantatorio.

V. Resultados de la encuesta

5. RESULTADOS DE LA ENCUESTA

Con el objetivo de conocer la situación actual de la práctica de las Técnicas de Reproducción Humana Asistida en España se ha realizado una encuesta a los representantes de las 17 Comunidades Autónomas en el grupo de trabajo sobre Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Se ha solicitado información sobre la realización de estos procedimientos tanto en el sistema sanitario público y privado, como en centros privados concertados. Además, se ha solicitado información sobre los criterios de inclusión y de exclusión de los pacientes, manejo de las listas de espera, y requisitos de los centros para la acreditación o concertación. (Ver modelo de la encuesta en el capítulo de anexos)

La encuesta se realizó durante el mes de Junio de 2000, recibiendo los últimos datos en Agosto de 2000.

Se ha recibido información concreta de 6 Comunidades Autónomas (Cataluña, Comunidad Valenciana, País Vasco, Navarra, Galicia y La Rioja) sobre la actividad tanto en asistencia pública como privada. En el territorio dependiente del Insalud se contactó directamente con los 17 centros dotados con esta tecnología. De estos 17 hospitales encuestados hemos recibido información en un 60% de los casos. En Osakidetza/Servicio Vasco de Salud se contactó con los responsables del Servicio de Atención Especializada.

La información obtenida de la encuesta sobre las diferentes técnicas es la siguiente:

Inseminación Artificial Conyugal (IAC)

Esta técnica se incluye como prestación del sistema sanitario público en todas las Comunidades, con excepción de Extremadura, Murcia, Ceuta y Melilla. En Navarra se oferta la prestación a través de financiación pública en Asistencia privada.

Se realiza esta técnica en asistencia privada en el País Vasco, Galicia, Navarra, Cataluña, La Rioja, Madrid, Comunidad Valenciana y Baleares. Del resto de Comunidades no disponemos de esta información.

Inseminación Artificial con semen de donante (IAD)

Se realiza en centros públicos de las siguientes Comunidades Autónomas: País Vasco, Galicia, Asturias, Cantabria, Aragón, Cataluña, La Rioja, Castilla-León, Castilla-La Mancha, Madrid, Comunidad Valenciana y Baleares.

Navarra sólo incluye este tipo de inseminación en centros privados concertados.

Los datos sobre esta actividad en la sanidad privada son incompletos, disponiendo información únicamente de ocho Comunidades (País Vasco, Galicia, Navarra, Cataluña, La Rioja, Madrid, y Baleares), incluyendo todos esta prestación.

Fertilización In Vitro con Transferencia de Embriones (FIV-TE)

Nueve Comunidades Autónomas (País Vasco, Galicia, Asturias, Aragón, Cataluña, Castilla-La Mancha, Castilla-León, Madrid y Baleares) lo incluyen como prestación financiada por el sistema

público. En Baleares se inicia allí el tratamiento pero la punción y transferencia se realiza en Valencia (concierto con el Hospital La Fe)

En Navarra y Madrid se realiza también en centros privados con fondos públicos.

ICSI

Se ofrece como prestación en centros sanitarios públicos en el territorio Insalud de las siguientes Comunidades:

- Madrid (Hospital Principe de Asturias y Hospital 12 de Octubre)
- Castilla-León (Hospital Universitario de Valladolid)
- Castilla-La Mancha (Hospital de Albacete) (Se realiza desde Junio-2000). Están programados 100 ciclos anuales y un máximo de 3 ciclos/paciente/año, priorizando la esterilidad primaria, las patologías progresivas y la edad superior a los 35 años.

En Baleares se inicia allí el tratamiento y la punción y transferencia se realiza en Valencia (concierto con el Hospital La Fe).

Los pacientes candidatos a ICSI en la sanidad pública en Asturias se remiten del Hospital Central de Asturias al Hospital Principe de Asturias en Alcalá de Henares, que es el que actúa como centro de referencia.

Entre las Comunidades Autónomas que tienen transferencias en materia sanitaria los Servicios Catalán y Valenciano, lo incluyen dentro de sus prestaciones del sistema sanitario público. En el País Vasco está en fase de implantación.

Todas las Comunidades, de las que disponemos información en este sentido, ofrecen esta técnica dentro del Sistema Sanitario Privado.

En la Comunidad Foral de Navarra se realizan tratamientos mediante ICSI en centros privados existiendo financiación pública en algunas circunstancias.

Banco de semen

Se incluye en la sanidad pública en el País Vasco, Cataluña, Castilla-León y Madrid.

En Baleares el banco de semen, tanto en asistencia pública como privada está concertado con otra Comunidad.

En País Vasco, Cataluña y Valencia se dispone de Bancos de semen en asistencia privada.

Semen fraccionado

Se incluye en la asistencia pública en País Vasco, Asturias, Cataluña, La Rioja, Castilla-La Mancha, Madrid y Comunidad Valenciana.

En la asistencia privada se ofrece en el País Vasco, Cataluña, La Rioja, Madrid y Comunidad Valenciana.

En Navarra se ofrece en centros privados con financiación pública y privada.

Programa de donación de oocitos

Está incluido en el sistema sanitario público en País Vasco, Cataluña y Madrid.

En el sistema sanitario privado se oferta en el País Vasco, Cataluña, Madrid, Comunidad Valenciana y Baleares.

Congelación de embriones

Se incluye como prestación en el sistema sanitario público en País Vasco, Asturias, Cataluña, Castilla-La Mancha, Madrid y Comunidad Valenciana. En Baleares se realiza con un concierto con el Hospital La Fe de Valencia.

En el sistema sanitario privado lo ofertan el País Vasco, Navarra, Cataluña, Madrid y Baleares.

Navarra lo incluye en centros privados tanto con financiación pública como privada.

Microaspiración testicular

Esta técnica se ofrece en la asistencia pública en las Comunidades de Cataluña, Castilla-La Mancha y Madrid. En Baleares en la asistencia pública se lleva a cabo, sin financiación, con un concierto con el Hospital La Fe de Valencia.

En la asistencia privada se realiza en el País Vasco, Cataluña, Madrid y Baleares.

En Navarra se realiza en Centros Privados con financiación pública y privada.

Cocultivo

Este procedimiento se lleva a cabo en centros públicos de las Comunidades del País Vasco, Cataluña y Madrid. En la Comunidad Valenciana está en proceso de implantación.

En el País Vasco, Cataluña, Comunidad Valenciana y Baleares se realiza en centros privados.

En Navarra se realiza en centros privados con financiación pública y privada.

Diagnóstico genético preimplantatorio

Se realiza en la asistencia pública en Cataluña y Madrid. Está en fase de implantación en la Comunidad Valenciana.

Se realiza en asistencia privada en Cataluña y País Vasco. En Baleares se remite a otra Comunidad.

En Madrid se realiza en centros privados con financiación pública y privada (Fundación Jiménez Díaz).

En relación a esta técnica se nos ha remitido el informe del “Grupo de trabajo para el estudio del diagnóstico genético preimplantacional” de Cataluña, donde se describen diferentes técnicas existentes para el diagnóstico genético preimplantacional. Además, opinan que no se debe considerar como una alternativa al diagnóstico prenatal, sino que representa una opción para

reducir al máximo la probabilidad de iniciar gestaciones de fetos afectados en parejas que presenten un riesgo elevado de transmitir anomalías genéticas severas. No consideran aconsejable la elaboración de una relación de indicaciones específicas para realizar el diagnóstico genético preimplantacional y consideran conveniente fijar un número máximo de casos asumibles por año por el Sistema Sanitario Catalán y modificar dicho límite en función del posible aumento de la demanda.

CRITERIOS PARA LA REALIZACIÓN DE ESTAS TRAH

En cuanto a los criterios para la inclusión y exclusión de los pacientes candidatos a estas pruebas, estudios a realizar antes de su inclusión en estas técnicas, las respuestas recibidas a través de la encuesta han sido escasas y se aprecia que existe poco consenso entre unos centros y otros, además de existir diferencias entre la sanidad pública y privada.

A continuación se resume el contenido de las respuestas obtenidas:

a.- Criterios de selección de las parejas

Los criterios para la inclusión de pacientes en los programas de Reproducción Asistida, deberán considerar las siguientes variables:

Edad de la mujer. Oscila entre no superior a 40 años en la financiación

Pública en Navarra y los 45 años en un centro privado de la misma comunidad. En Cantabria se considera a la mujer menor de 35 años después de

un año de esterilidad o mayor de 35 años y 6 meses de esterilidad y, hasta los 42 años en Salamanca.

Esterilidad primaria frente a secundaria.

Factores ováricos precisos (oligoovulación, amenorrea...).

Sospecha de adherencias por Enfermedad Pélvica

Inflamatoria anterior o intervenciones previas.

Trompas tubáricas permeables.

Pronóstico favorable.

b.- Estudios previos en las parejas que consultan por esterilidad:

- *Anamnesis del varón y de la mujer.*

Exploración física de ambos: Somatometría,

Constantes vitales, exploración general, caracteres sexuales secundarios, exploración ginecológica completa.

- *Exploración analítica a ambos:*

Hematimetría completa y VSG. Grupo y Rh.

Bioquímica

Orina y sedimento

VDRL, VIH, VHC, HbsAg.

A la mujer, si no está vacunada: Ac antirubeola.

- *Estudios de la función reproductora.*

Temperatura basal (de 3 meses en Navarra)

Estudio básico del Eyaculado con Ac

Antiespermáticos.

Valoración funcional del semen tras capacitación.

Histerosalpingografía (1ª fase del ciclo)

Analítica hormonal

De primera fase: FSH; LH; PRL, Estradiol (2º - 4º día Ciclo)

De segunda fase (7º postovulatorio):

Progesterona

Test postcoital (test de Hüner) + mucograma en mitad del ciclo.

Biopsia de endometrio en 2ª fase del ciclo.

Laparoscopia

Si no hay diagnóstico.

Si el diagnóstico es incierto.

Si hay sospecha de patología tubárica o de endometriosis.

Otros estudios que puedan ser necesarios con indicaciones precisas:

Estudios bacteriológicos cervicales

Ampliación de la analítica hormonal

Histeroscopia si hay sospecha de patología uterina

Alteraciones graves de la función ovárica.

Gran obesidad.

Estenosis vaginal.

Vaginismo.

Acidez vaginal.

Dispareunia

TPC pobre con semen aceptable.

Fracaso del coito dirigido con inducción de la ovulación.

Número de ciclos de tratamiento antes de considerar fracaso de la técnica: máximo 6 ciclos.

c- Criterios de inclusión para IAC

1.- Por parte del varón

Oligoastenozoospermia: mínimo 10 millones de espermatozoides por ml y 15% de movilidad eficaz.

Hipospadias, epispadias.

Eyaculación retrógrada.

Impotencia coeundi.

Amputación de pene (cáncer de pene).

Alteraciones medulares.

Impotencia orgánica.

Impotencia psicógena.

Diabéticos.

Gran obesidad.

2.- Por parte de la mujer

Alteraciones del factor cervical.

Alteraciones en el moco.

Endometriosis.

Patología inmunológica.

Etiología inexplicada con más de dos años de esterilidad y distintas opiniones recorridas

d.- Criterios de inclusión para IAD

Azoospermia. Semen muy deficiente. Semen de mal pronóstico.

HIV positivos pero habiendo dado la elección con IAC y semen capacitado.

Enfermedades hereditarias que produzcan malformaciones.

Incompatibilidad Rh con gran sensibilización.

Meiosis en semen y biopsia testicular anómala.

Vasectomía sin congelación previa del semen y sin posibilidad de repermeabilización quirúrgica.

Quimioterapia previa.

Impotencia

Agotamiento de terapias en infertilidad.

Abortos de repetición sin etiología en la mujer.

Mujer sin pareja

Máximo de ciclos: 6

e.- Criterios de exclusión.

Edad. Oscila entre los más de 40 años en la mujer (no inflexible) y 50 en el varón (Navarra financiación pública), los más de 45 años (Navarra, centro privado) y los más de 42 años (La Rioja, Centro Público.)

Dos o más hijos conseguidos por ambos miembros de la pareja

Enfermedades hereditarias según consejo genético.

Si no ha habido éxito después de 6 ciclos de tratamiento.

Falta de acuerdo en la pareja.

Incapacidad psíquica o social, previamente evaluada por expertos.

“Indicaciones a la carta”: comodidad, aspectos fenotípicos de selección, etc.

Aspectos éticos de contraindicación

Mujeres con enfermedades de transmisión vertical y procesos infecciosos activos (pedir consulta al servicio de referencia).

g.- Requisitos para la acreditación

En cuanto a los criterios de acreditación de las unidades de RHA, utilizados en las diferentes Comunidades Autónomas, no se ha obtenido información concreta. La respuesta más frecuente refería que esta actividad se basa en el cumplimiento de lo establecido en la normativa española sobre esta materia, que tiene más que ver con la autorización y homologación que con la acreditación, aspecto que no es abordado en casi ninguna de las prácticas sanitarias.

f.- Manejo de listas de espera

1.- La edad de la mujer (tienen prioridad las mayores de 37 años (La Rioja), 38 años (Baleares).

2.- El número de hijos previos (tiene prioridad la esterilidad primaria).

3.- La fecha de inclusión

4.- Repetición del intento

5.- Pronóstico de la patología

*VI. Aspectos Legales y de
acreditación sobre las TRAH*

6. ASPECTOS LEGALES Y DE ACREDITACIÓN SOBRE LAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA HUMANA

Las Técnicas de Reproducción Asistida han abierto expectativas y esperanzas en el tratamiento de la esterilidad, pero tales expectativas se acompañan de una inquietud e incertidumbres sociales ostensibles en relación con las posibilidades y consecuencias de estas técnicas. La disponibilidad por parte del investigador de óvulos desde el momento en que son fecundados in vitro, le permite su manipulación con fines diagnósticos, terapéuticos, de investigación básica o experimental, o de ingeniería genética, sin duda beneficiosos para el individuo y la humanidad, pero en cualquier caso, y dado el material con el que se trabaja, propiciadores de implicaciones que suscitan temor e incertidumbre con alcances sociales, éticos, biomédicos y jurídicos principalmente.

España fue uno de los países donde primero apareció una normativa que regulara las distintas Técnicas de Reproducción Asistida Humana, en el año 1988.

Posteriormente, en el **Real Decreto 63/1995** de 20 de Enero, sobre Ordenación de Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (B.O.E de 10 de Febrero, I.L 1668) en el anexo 1 punto 3 de Atención especializada dentro de otros Servicios y prestaciones se recoge el diagnóstico y tratamiento de la infertilidad como prestaciones sanitarias facilitadas directamente a las personas por el Sistema Nacional de Salud y financiadas con cargo a la Seguridad Social o fondos adscritos a la Sanidad.

A continuación se enumera la normativa vigente en la actualidad, que regula las prácticas de Reproducción Asistida:

Legislación estatal

LEY 35/1988, de 22 de noviembre, sobre Técnicas de Reproducción Asistida Humana (B.O.E. nº282, del 24 de Noviembre de 1988). Corrección de errores BOE nº 284 de 26 de noviembre.

LEY 42/1988, de 28 de diciembre (B.O.E. nº 314, de 31 de Diciembre de 1988) Embriones: donación y utilización de embriones y fetos humanos o de sus células, tejidos u órganos.

REAL DECRETO 412/1996, de 1 marzo. Reproducción Asistida Humana (B.O.E nº 72, de 23 de Marzo de 1996): Establece los protocolos obligatorios de estudio de los donantes y usuarios relacionados con las técnicas de Reproducción Humana Asistida, y regula la creación y organización del Registro Nacional de donantes de gametos y preembriones con fines de Reproducción Humana.

REAL DECRETO 413/1996, de 1 marzo. Reproducción Asistida Humana (B.O.E nº 72, de 23 de Marzo de 1996): Establece los requisitos técnicos y funcionales precisos para la autorización y homologación de los centros y servicios sanitarios relacionados con las técnicas de Reproducción Humana

REAL DECRETO 415/1997, de 21 marzo. Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida (B.O.E. nº 70, de 22 de marzo de 1997): Creación de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida.

ORDEN 25 MARZO 1996. Reproducción Asistida Humana (B.O.E. Núm.106, de 2 de Mayo de 1996):

Normas de funcionamiento del Registro Nacional de donantes de gametos y preembriones.

Legislación autonómica

DECRETO 123/1991, de 21 de mayo sobre autorización administrativa de centros y servicios que realicen Técnicas de Reproducción Asistida. Cataluña

ORDEN 2541/1997, de 22 de diciembre de la Consejería de Sanidad y Servicios Sociales por la que se establece la autorización-homologación de los centros y servicios sanitarios relacionados con las técnicas de reproducción humana asistida en la Comunidad de Madrid.

DECRETO 22/1991, de 9 de mayo sobre autorización de centros, servicios y establecimientos sanitarios. Región de Murcia.

DECRETO 396/1994, de 11 de octubre de autorizaciones de apertura, funcionamiento y modificación de centros, servicios y establecimientos sanitarios. País Vasco.

El 21 de marzo de 1997 se crea, mediante **Real Decreto 415/1997**, la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida, comenzando su funcionamiento el 11 de noviembre del mismo año. La demora en su constitución, que estaba prevista desde la Ley de Reproducción Asistida Humana de 1988, ha contribuido a acumular los temas que deben ser tratados por la Comisión, y ha obligado a ésta a establecer necesariamente prioridades en los temas a tratar. Esta Comisión tiene carácter asesor, sin capacidad ejecutiva. Se considera que podría establecerse formas de colaboración entre la Comisión y las administraciones encargadas de

velar por el buen funcionamiento y la calidad de los servicios de Reproducción Asistida humana.

Comentarios a la normativa

España fue uno de los primeros países donde se estableció la normativa que regulaba las Técnicas de Reproducción Humana Asistida, en Noviembre de 1988 (Ley 35/1988).

En dicha Ley se regulan la Inseminación Artificial (IA), la Fecundación In Vitro (FIV) con transferencia de embriones (TE) y la Transferencia Intratubárica de Gametos (TIG).

Los avances científicos cursan, generalmente, por delante del Derecho, que se retrasa en la acomodación a las consecuencias de aquellos. Este asincronismo entre la ciencia y el Derecho origina un vacío jurídico respecto de temas concretos. Esto se observa en técnicas que se han desarrollado y que no están específicamente contempladas en la normativa.

En la Disposición adicional primera del Real Decreto 63/95 de 20 de Enero, sobre ordenación de prestaciones sanitarias del Sistema Nacional de Salud se contempla que:

1. La incorporación de nuevas técnicas o procedimientos diagnósticos o terapéuticos, en el ámbito de las prestaciones a que se refiere este Real Decreto, deberá ser valorada, en cuanto a su seguridad, eficacia y eficiencia, por la Administración sanitaria del Estado, conforme a lo previsto en el artículo 110 de la Ley General de Sanidad.
2. El Ministerio de Sanidad y Consumo podrá autorizar, por propia iniciativa o a propuesta de los correspondientes servicios de salud y con

carácter previo a su aplicación generalizada en el Sistema, la utilización de determinadas técnicas o procedimientos por un plazo limitado y en la forma y con las garantías que considere oportunas.

3. Lo establecido en esta disposición se entiende sin perjuicio de la evaluación y promoción de la calidad asistencial, del fomento y realización de la investigación y de las actuaciones dirigidas a la prevención de enfermedades.

En la Disposición adicional segunda se establece que: La incorporación de nuevas prestaciones sanitarias del Sistema Nacional de Salud, con cargo a la Seguridad Social o fondos estatales adscritos a la sanidad, se realizará mediante Real Decreto, previo informe del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud y dictamen del Consejo de Estado y se tendrán en cuenta su eficacia, eficiencia, seguridad y utilidad terapéuticas, las ventajas y alternativas asistenciales, el cuidado de grupos menos protegidos o de riesgo y las necesidades sociales.

Esto ocurre con algunas TRAH que carecen de soporte reglamentario para su práctica dentro de lo enunciado en la Ley de Reproducción Humana Asistida en vigor, por comenzar a practicarse con posterioridad a la publicación de dicha normativa, como ocurre por ejemplo con la ICSI. Así, ha sido considerada una variante de la FIV y se le ha aplicado la normativa contemplada para ésta. Pero sería preciso como hemos dicho anteriormente, haberla considerado inicialmente como una técnica experimental, sobre todo cuando se emplean espermatozoides procedentes de epidídimo y de testículo.

En relación al diagnóstico genético preimplantacional ocurre algo similar. Existen varias técnicas, y en algunas de ellas se cogen directamente células embrionarias, por lo que cabe preguntarse si se está manipulando el embrión. En la normativa se permite su manipulación con fines terapéuticos y diagnósticos. Esta técnica puede tener ventajas sobre el diagnóstico prenatal, ya que si se observa una anomalía no se transfiere el embrión y no es preciso el aborto, con las repercusiones psicológicas que supone para la pareja. De todos modos, implica valoraciones éticas como ¿a qué grupo de pacientes se le debe de realizar? ¿parejas con alto riesgo de transmisión de enfermedades genéticas a la descendencia? Si algún embrión tiene alguna anomalía ¿qué se hace con él? ¿Se destruye? ¿Se emplea para investigación? Todas estas incertidumbres no están reguladas en la normativa. En estos casos los profesionales tienen que tomar parte activa en la decisión sobre qué embriones transferir. Es fundamental asegurar una adecuada información a la pareja y su consentimiento antes de realizar esta técnica.

La Ley de Reproducción Humana se comenzó a aplicar en 1988. En ese momento existía un desconocimiento de ciertos aspectos científicos que se ha ido subsanando con el tiempo. Esto hace que determinadas afirmaciones de esta normativa carezcan hoy en día de rigor científico.

En el I Informe Anual de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida, con fecha de diciembre de 1998, (16) se recogen varios aspectos de este tipo:

- *Crioconservación del semen:* En el artículo 11.1 de la Ley 35/1988 se indica que el semen se podrá conservar en Bancos de gametos autorizados durante un plazo máximo de cinco años.

En la actualidad, según los conocimientos científicos disponibles, no parece que el mantenimiento del semen congelado durante más tiempo afecte su correcto funcionamiento. Por ello, en dicho informe de la Comisión sugieren que la solución más adecuada sería la supresión del citado plazo, permitiendo la congelación del semen por tiempo indefinido.

Esto podría ser una buena solución para pacientes jóvenes afectados de patologías que puedan ocasionar esterilidad y que puedan beneficiarse preventivamente de la crioconservación de semen y espermatozoides.

En el I Informe de la Comisión se considera que la mejor vía para garantizar la crioconservación durante tiempo ilimitado sería promoviendo protocolos o reglas de buen funcionamiento.

- *Crioconservación de oocitos:* La congelación de oocitos no está permitido en la actualidad por la normativa española (Apartado 2 del artículo 11 de la Ley 35/1988): “no se autorizará la crioconservación de óvulos con fines de reproducción asistida en tanto no haya suficientes garantías sobre la viabilidad de los óvulos después de su descongelación”.

En el I Informe de la Comisión Nacional se considera que con el nivel de conocimientos disponible en dicho campo se aconseje como más conveniente en el momento actual el desarrollo de experiencias controladas de

dichas técnicas, más que una autorización generalizada sin evaluación ni control de sus resultados.

- *Crioconservación de embriones:* La Ley de Reproducción Humana Asistida prevé la congelación de los embriones sobrantes de un ciclo de FIV durante un plazo máximo de cinco años, pero no se especifica qué hacer con los embriones congelados no utilizados al final de dicho plazo. Este tema tiene importantes repercusiones bioéticas.

El primer Informe de la Comisión Nacional de RHA reveló la existencia de 25.000 embriones congelados, de los que aproximadamente un 15 por ciento (más de 3.750) superaban el plazo legal de cinco años para su crioconservación. Al no quedar definido en la Ley 35/1988 cuál será el futuro de los embriones de más de cinco años, se esperan importantes repercusiones éticas y sociales. El vacío legal sobre las posibilidades de los embriones sobrantes hizo que se tratara por la Comisión: entre las opciones que discuten están la congelación indefinida, la investigación, la destrucción y la donación. Las tres primeras posibilidades parecen las más desaconsejables desde el punto de vista ético, pero serán inevitables si la donación no es posible. La Comisión exige en sus conclusiones una reforma urgente de la Ley para evitar la actual inseguridad jurídica del embrión, los donantes y los bancos de conservación. Asimismo, propone una serie de medidas inmediatas (que no precisan modificación legal) para atajar el problema de la “superproducción” actual con miras al futuro: consistiría en limitar el número de

embriones por donante y por pareja, basándose en expectativas reales de procreación de los progenitores. Una forma de hacerlo sería estableciendo un plazo en relación con la edad reproductiva de la madre, que sería como promedio en torno a los 50 años. Por otra parte, se considera que el consentimiento informado es la fórmula idónea para obtener el compromiso de las parejas, con la posibilidad de renovarlo cuantas veces sea necesario, permitiendo la adopción en cualquier momento. Se considera también que la congelación de oocitos podría ser la solución del futuro para reducir la producción de embriones.

- *Retribución de la donación de gametos:* Según lo establecido en la Ley de Reproducción Humana Asistida, “la donación de gametos es un contrato gratuito, formal, y secreto entre el donante y el centro autorizado”, que no debe tener nunca “carácter lucrativo o comercial” ni, por tanto estar guiada ni promovida por el interés económico”.

La Comisión considera que no debe ser lucrativo, pero tampoco gravoso para las personas. Creen que es recomendable una cierta cantidad de dinero, mayor en el caso de las mujeres, por las molestias ocasionadas.

Además existen aspectos concretos de la normativa que no se han cumplido totalmente. Así, la Ley 35/1988 preveía la creación de un registro nacional de donantes de gametos y de embriones, que funciona correctamente. Pero, posteriormente se consideró la creación de otros dos registros centralizados, creados a partir de la información suministrada por las Comunidades Autónomas:

- Registro de Centros y Servicios Sanitarios relacionados con las TRAH
- Registro de indicadores de actividad de los Centros

Hasta 1996 no se desarrollaron las normas que las regulaban.

En la actualidad, existe el Registro de Centros, que se mantiene por la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad y Consumo. Se considera fiable en lo relativo a los centros en los que se practica FIV o que tienen bancos de semen. Por el contrario, la relación de centros en los que se practica la inseminación artificial, cuya realización es posible incluso en consultas con escasa dotación técnica, resulta incompleta. Con la ICSI ocurre algo similar, se ha considerado que se trata de una variante de la FIV, por lo que los centros autorizados para su realización pueden realizar ICSI sin tener que solicitar de nuevo autorización, sino sólo comunicación a su Comunidad.

El registro de indicadores de actividad, cuyo funcionamiento precisa también de la coordinación entre la Administración General del Estado y la de las Comunidades Autónomas, está en fase de desarrollo. Este registro se considera fundamental, para el control de la calidad de los centros y la garantía de los usuarios, y hasta que se aplique se considera importante recoger alguna información de la actividad de los centros con carácter provisional y voluntario mediante un cuestionario. Esta información sería sobre el tipo de técnicas realizadas en los centros, número de pacientes tratadas, número de ciclos comenzados y finalizados, número de embarazos logrados por

ciclo comenzado y finalizado, embarazos que conllevan el nacimiento de nacidos vivos, número de complicaciones del embarazo, número de malformaciones con estas técnicas, y seguimiento a corto y largo plazo para valorar las complicaciones de los niños (desarrollo psicomotor) y de las madres (problemas con la estimulación ovárica...).

Con este Registro de Actividad de los Centros se podría, como ocurre en otros países (Estados Unidos, Canadá por ejemplo), hacer una valoración objetiva sobre los éxitos y fracasos logrados con estas técnicas, y poder realizar una comparativa.

ACREDITACIÓN

La acreditación es un proceso que pretende garantizar la calidad de los servicios sanitarios, incentivar la búsqueda de la excelencia e informar a los profesionales y a los ciudadanos.

Su objetivo es lograr un mecanismo de garantía de calidad, que actúe como dinamizador de la mejora continua de la calidad, promover la excelencia en la provisión de cuidados de salud, la satisfacción del paciente y el uso eficiente de los recursos.

Las premisas en que se fundamenta son, que sea un proceso voluntario, que exista un órgano preferentemente independiente encargado de la elaboración de los estándares y de la emisión del dictámen oportuno y que el proceso de verificación (auditoría) sea externo.

Los términos acreditación, autorización, homologación e inspección se utilizan con frecuencia indistintamente, pero existan diferencias claras entre los diferentes conceptos (como se observa en la siguiente tabla) (58)

TABLA 2: Diferencias entre diferentes conceptos (58)

	ACREDITACIÓN/CERTIFICACIÓN	AUTORIZACIÓN	INSPECCIÓN	HOMOLOGACIÓN
Definición	Hacer digna de crédito a alguna cosa, probar su certeza	Dar a alguien facultad para hacer una cosa	Examinar, reconocer atentamente una cosa, velar por ella	Contratar una autoridad el cumplimiento de determinadas especificaciones o características
Objetivo	Mejora de la calidad	Visto bueno para iniciar una actividad	Comprobar el cumplimiento de la normativa	Garantizar que un producto cumple especificaciones previamente definidas
Finalidad	Incentivadora, educativa, consultiva	Legalizadora	Fiscalizadora	Homogeneizadora
Tipo de proceso	Voluntario	Obligatorio	Obligatorio	Obligatorio o voluntario
Producto	Prestigio	Licencia	Control	Estandarización
Estándares	Óptimos	Mínimos	Mínimos	Mínimos
Situación de la organización	En funcionamiento	Previo a la apertura o inicio de las actividades	En funcionamiento	En ambas situaciones

En España no existe normativa para la acreditación de los centros que practican TRAH, sino que los aspectos legales se refieren a la autorización y a la homologación de los mismos.

En el **Real Decreto 413/1996 de 1 de Marzo de 1996 N° 413/1996** se establecen los requisitos técnicos y funcionales precisos para la autorización y homologación de los Centros y Servicios Sanitarios relacionados con las Técnicas de Reproducción Humana Asistida.

En este Real Decreto se recogen los requisitos relacionados con el Banco de semen y laboratorio de semen para capacitación espermática, Inseminación Artificial, Fecundación In Vitro y Bancos de Preembriones.

En el artículo 13 del capítulo V se establece que:

1. La autorización de los centros establecerá que los mismos cumplan las condiciones y normas técnicas mínimas para la aprobación y homologación de equipos e instalaciones ajustadas a las normas de seguridad, calidad e instalaciones establecidas por la Administración General del Estado y la Administración Autónoma correspondiente.
2. Todos los Centros y servicios autorizados se someterán a la inspección y control de las Administraciones sanitarias competentes, en aplicación de la Ley General de Sanidad.
3. Las Comunidades Autónomas, en aplicación del artículo 40.9 de la Ley General de Sanidad, darán conocimiento a la Administración General del Estado de los centros autorizados

En el artículo 14 se establece:

1. Todos los centros y servicios autorizados deberán disponer de un inventario de sus

equipos e instalaciones con el correspondiente protocolo de conservación y mantenimiento. Todos los accidentes y averías que acontezcan deberán hacerse constar para su registro e inspección.

2. Los centros y servicios sanitarios relacionados con las técnicas de Reproducción Humana Asistida, regulados en este Real Decreto mantendrán la información de indicadores de actividades que se establezca por el Ministerio de Sanidad y Consumo.

Esta información será remitida al Ministerio de Sanidad y Consumo, con la periodicidad que éste establezca, por los propios centros o la Administración sanitaria autonómica, según determinen las autoridades sanitarias de las Comunidades Autónomas.

3. Los bancos de semen, centros de inseminación artificial y los de fecundación “in vitro” y bancos de preembriones deberán remitir al Registro Nacional de Gametos y Preembriones, la información que se establece en el Real Decreto por el que se establecen los protocolos obligatorios de estudio de los donantes y usuarios relacionados con las técnicas de reproducción humana asistida.

Se considera que el Registro de Actividad de los Centros que practican TRAH, podría servir como un indicador de la calidad de los centros y permitiría establecer unos estándares óptimos. En técnicas más complejas y especializadas en las que sea preciso un personal muy cualificado podría ser interesante establecer un Centro de referencia.

Habría que realizar auditorías o controles periódicos de los centros, para valorar si se cumplen

los criterios que se especifican para su autorización, y si cumplen criterios de calidad. Valorar si las personas que realizan las TRAH son las que fueron autorizadas o si, aunque hayan cambiado realizan su labor correctamente.

En la encuesta se ha solicitado información sobre los requisitos de los centros para la autorización, y la respuesta ha sido simplemente que son los que determina la Legislación española, siendo sometidos a inspección del centro por la Consejería de Sanidad de la Autonomía correspondiente.

En algunas Comunidades Autónomas, como es el caso del País Vasco, se han desarrollado formularios para la autorización y seguimiento de los centros. Básicamente, consisten en una lista de variables que reflejan los requisitos a cumplir según la reglamentación vigente.

*VII. Conclusiones y resumen
de los criterios de inclusión*

7. CONCLUSIONES

En los países industrializados se observa un aumento de la demanda de los servicios médicos para el estudio y el tratamiento de los problemas de fertilidad.

Los datos extraídos de la evidencia científica identifican la edad materna como el principal factor de riesgo para la infertilidad. La incorporación de la mujer al mundo laboral y la falta de ayudas para compaginar maternidad y trabajo conlleva un retraso de la maternidad, y esto implica un aumento de las parejas con problemas de infertilidad que deben recurrir a Técnicas de Reproducción Asistida. Además, se observan peores resultados cuanto mayor es la edad de la mujer y a partir de los 40 años las probabilidades de éxito disminuyen considerablemente.

Las tasas de embarazo con nacido vivo oscilan con la realización de estas técnicas entre el 5% y el 40% por procedimiento de recuperación de oocitos.

La tasa de embarazo múltiple es el efecto no deseado más frecuentemente asociado al empleo de estas técnicas. Su disminución se relaciona con la disminución del número de embriones transferidos y con un apropiado régimen de estimulación ovárica.

Sería necesario estudiar las consecuencias genéticas de los niños nacidos por estas técnicas y realizar un seguimiento a largo plazo de estos niños (desarrollo social, psicológico, crecimiento, etc) y de sus madres (efectos de la estimulación ovárica, etc).

Se observa gran variabilidad en la utilización de estas técnicas, por lo que serían aconsejables unas

guías de práctica clínica basadas en la evidencia científica para homologar las actuaciones en todas las comunidades y centros hospitalarios.

Se considera importante valorar algunos aspectos con repercusión ética y social, que no están recogidos en la normativa que regula estas Técnicas de Reproducción Asistida, como por ejemplo, el futuro de los embriones congelados durante más de cinco años, técnicas nuevas no contempladas en la Ley (ICSI, diagnóstico genético preimplantatorio, etc).

Además, se considera imprescindible el desarrollo del Registro de Actividad de los centros autorizados para realizar Reproducción Asistida, que se encuentra actualmente en fase de preparación, para un mejor control de la calidad de las actividades que se realizan en España y poder comparar los resultados con los de otros países.

A continuación se recoge un resumen de los criterios de inclusión e indicaciones de las TRAH.

RESUMEN DE CRITERIOS DE INCLUSIÓN E INDICACIONES DE LAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA HUMANA

Criterios generales

1. Examen completo de la pareja para un diagnóstico de esterilidad y descartar problemas que contraindiquen el tratamiento y/o el embarazo
 2. Esterilidad de al menos 1 año de duración: en casos individuales, según la edad de la mujer y el tipo de patología se puede esperar más tiempo
 3. Preferencia de las parejas con esterilidad primaria frente a la secundaria (al menos un hijo sano)
 4. Edad de la mujer: debe ser mayor de edad. Con un límite de edad en torno a los 40 años. Este límite es orientativo y puede ser valorado de forma individual considerando variables como la reserva ovárica y el pronóstico según la patología.
 5. Intervalos entre ciclos consecutivos: se ofrecerán en el menor tiempo posible, evitando la discontinuidad de seguimiento.
2. Inseminación intrauterina homóloga
 - Indicaciones
 - Etiología masculina (impotencia, defecto del semen)
 - Etiología femenina (endometriosis, patología uterina, hostilidad del moco cervical)
 - Etiología idiopática
 - Etiología inmunológica
 - Requisitos: anatomía pélvica adecuada, sin defectos tubáricos y el REM postcapacitación $\geq 3 \cdot 10^6$
 - Número de ciclos: máximo de 6
 - Estimulación ovárica asociada o no:
 - Patología seminal: En defectos severos del semen se puede recomendar IIU sin estimulación ovárica. En defectos menos severos, puede existir patología femenina asociada, por lo que se recomienda asociar estimulación ovárica
 - En el resto de indicaciones se recomienda realizar estimulación ovárica con dosis bajas, para no aumentar las complicaciones

Específicos

1. Estimulación ovárica
 - Indicaciones:
 - Disfunción ovulatoria
 - Infertilidad idiopática
 - Como adyuvante a otras TRAH

3. IIU heteróloga o con semen de donante

- Indicaciones
 - Incapacidad para recuperar espermatozoides.
 - Patología inmunológica.
 - Posibilidad de transmisión de enfermedades genéticas.
 - Mujeres sin pareja masculina.
- Requisitos
 - Anatomía pélvica que garantice la integridad tubárica, REM adecuado y mantenimiento del semen en reserva al menos 6 meses
- Número de ciclos: máximo 6.
- Se puede hacer con o sin estimulación ovárica.

4. Fertilización in vitro con transferencia de embriones (FIV-TE).

- Indicación absoluta: Patología tubárica bilateral inoperable.
- Otras indicaciones (si fallan los tratamientos convencionales).
 - Infertilidad idiopática
 - Endometriosis
 - Por factor masculino: REM >3 y <5
 - Defectos de la ovulación
 - Infertilidad inmunológica
 - Fallo previo de IIU un máximo de 6 ciclos (si existe esta indicación).
- Se puede emplear semen de pareja o de donante.
- Se suele asociar a estimulación ovárica: En un ciclo natural existe

menos riesgo de complicaciones, pero más tasas de cancelación/ciclo.

- Número de ciclos: entre 3-6
- Es importante un control estricto del número de embriones transferidos (entre 3 y 4) para evitar los embarazos múltiples.

5. Transferencia intratubárica de gametos (TIG)

- Actualmente poco utilizado
- Mismas indicaciones que la FIV, cuando no puede emplearse
- Requisitos: Al menos una trompa de Falopio sana o permeable

6. ICSI

- Indicaciones en las que está demostrada la efectividad:
 - Fallo previo de fertilización con FIV
 - Patología severa del semen
 - Semen borderline
- Sería una indicación absoluta en casos de REM <3 y cuando ha habido al menos 1 fallo de fecundación en centro referente.
- El semen puede proceder de eyaculado, epidídimo o testículo.
- Si procede de epidídimo o testículo existe más riesgo de transmisión de enfermedades genéticas, por ello, puede recomendarse el diagnóstico genético preimplantatorio.
- Es una técnica más compleja, que implica la manipulación de los gametos.

RESUMEN DE CRITERIOS DE INCLUSIÓN E INDICACIONES DE LAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA HUMANA

Criterios generales

1. Examen completo de la pareja para un diagnóstico de esterilidad y descartar problemas que contraindiquen el tratamiento y/o el embarazo
 2. Esterilidad de al menos 1 año de duración: en casos individuales, según la edad de la mujer y el tipo de patología se puede esperar más tiempo
 3. Preferencia de las parejas con esterilidad primaria frente a la secundaria (al menos un hijo sano)
 4. Edad de la mujer: debe ser mayor de edad. Con un límite de edad en torno a los 40 años. Este límite es orientativo y puede ser valorado de forma individual considerando variables como la reserva ovárica y el pronóstico según la patología.
 5. Intervalos entre ciclos consecutivos: se ofrecerán en el menor tiempo posible, evitando la discontinuidad de seguimiento.
2. Inseminación intrauterina homóloga
 - Indicaciones
 - Etiología masculina (impotencia, defecto del semen)
 - Etiología femenina (endometriosis, patología uterina, hostilidad del moco cervical)
 - Etiología idiopática
 - Etiología inmunológica
 - Requisitos: anatomía pélvica adecuada, sin defectos tubáricos y el REM postcapacitación $\geq 3 \cdot 10^6$
 - Número de ciclos: máximo de 6
 - Estimulación ovárica asociada o no:
 - Patología seminal: En defectos severos del semen se puede recomendar IIU sin estimulación ovárica. En defectos menos severos, puede existir patología femenina asociada, por lo que se recomienda asociar estimulación ovárica
 - En el resto de indicaciones se recomienda realizar estimulación ovárica con dosis bajas, para no aumentar las complicaciones

Específicos

1. Estimulación ovárica
 - Indicaciones:
 - Disfunción ovulatoria
 - Infertilidad idiopática
 - Como adyuvante a otras TRAH
3. IIU heteróloga o con semen de donante
 - Indicaciones

- Incapacidad para recuperar espermatozoides
- Patología inmunológica
- Posibilidad de transmisión de enfermedades genéticas
- Mujeres sin pareja masculina
- Requisitos
 - Anatomía pélvica que garantice la integridad tubárica, REM adecuado y mantenimiento del semen en reserva al menos 6 meses
 - Número de ciclos: máximo 6
 - Se puede hacer con o sin estimulación ovárica
- 4. Fertilización in vitro con transferencia de embriones (FIV-TE)
 - Indicación absoluta: Patología tubárica bilateral inoperable
 - Otras indicaciones (si fallan los tratamientos convencionales)
 - Infertilidad idiopática
 - Endometriosis
 - Por factor masculino: REM >3 y <5
 - Defectos de la ovulación
 - Infertilidad inmunológica
 - Fallo previo de IIU un máximo de 6 ciclos (si existe esta indicación)
 - Se puede emplear semen de pareja o de donante
 - Se suele asociar a estimulación ovárica: En un ciclo natural existe menos riesgo de complicaciones, pero más tasas de cancelación/ciclo.
 - Número de ciclos: entre 3-6
- Es importante un control estricto del número de embriones transferidos (entre 3 y 4) para evitar los embarazos múltiples
- 5. Transferencia intratubárica de gametos (TIG)
 - Actualmente poco utilizado
 - Mismas indicaciones que la FIV, cuando no puede emplearse
 - Requisitos: Al menos una trompa de Falopio sana o permeable
- 6. ICSI
 - Indicaciones en las que está demostrada la efectividad:
 - Fallo previo de fertilización con FIV
 - Patología severa del semen
 - Semen borderline
 - Sería una indicación absoluta en casos de REM <3 y cuando ha habido al menos 1 fallo de fecundación en centro referente.
 - El semen puede proceder de eyaculado, epidídimo o testículo
 - Si procede de epidídimo o testículo existe más riesgo de transmisión de enfermedades genéticas, por ello, puede recomendarse el diagnóstico genético preimplantatorio
 - Es una técnica más compleja, que implica la manipulación de los gametos.

RESUMEN DE LAS INDICACIONES DE LAS DIFERENTES TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

PATOLOGÍA	TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN HUMANA ASISTIDA					TIG	ICSI
	EO con coitos dirigidos	IIU homóloga	IIU heteróloga	FIV-TE			
<u>Etiología femenina</u> - Defectos de la ovulación grupo 1 y 2 de la OMS - Endometriosis - Hostilidad moco cervical - Defectos uterinos - Patología tubárica bilateral inoperable	X - - - -	X X X X Contraindicado	- - - - -	X X X - X (primera opción)	X X X - Contraindicado	- - - X (si falla la FIV)	
<u>Etiología masculina</u> - Defecto severo del semen - Defecto menos severo del semen - Impotencia - Incapacidad para recuperar espermatozoides	X X - -	En defectos del semen sólo indicado si recuento espermatozoides postcapacitación (REM) $>3 \times 10^6$ o $>5 \times 10^6$ X - X -	X - - X	Si el REM >3 y <5 , y si no ha funcionado IIU homóloga - - -		SI REM <3 X (se podría emplear si se consigue algún espermatozoide o espermatozonias)	
<u>Etiología idiopática</u> (tío empírico)	X	X	-	X	X	X (en ocasiones se puede recurrir)	
Posibilidad de transmisión de enfermedades genéticas, inmunológicas, infecciosas: - Varón - Mujer	- -	- -	X -	X (con empleo de oocitos de donante) -	- -	- -	
Fallo previo de fertilización	-	-	X	X		X (primera opción)	
Mujer sola, lesbianas (indicación social)	-	-	X (primera opción)	X (con empleo de semen de donante) (si patología tubárica)	-	-	
COMENTARIOS	Riesgo de embarazo múltiple y OHSS. Dar dosis bajas y control estricto. Máximo 6 ciclos	Contraindicado en patología tubárica. Máximo 6 ciclos. En patología masculina y en inf idiopática (?) se puede emplear ciclo natural: menor riesgo de complicaciones. Factores pronósticos: Edad de la mujer y correcta sincronización entre ovulación e inseminación.	Se puede realizar en ciclo natural si no existe patología femenina asociada. Contraindicado en patología tubárica.	Indicado como primera opción en patología tubárica bilateral. Resto de indicaciones si falla la IIU (máximo 6 ciclos) Número máximo de ciclos: 3-4 (con transferencia)	Se emplee poco en la actualidad. Requisitos: Al menos 1 trompa de Falopio íntegra. En teoría más fisiológico que FIV. Más riesgo de embarazos múltiples y OHSS	Indicado en patología seminal severa o borderline. Si se obtiene un número suficiente de espermatozoides para poder realizarlo se recomienda primero intentar al menos 1 ciclo con FIV. Si se obtienen espermatozoides del epidídimo o testículo; puede estar indicado el diagnóstico genético preimplantatorio	

VIII. Glosario

8. GLOSARIO

Disfunción oligoovulatoria: Son mujeres con oligoamenorrea que se dividen por la OMS en 2 grupos:

Grupo 1: Fallo hipotálamo-hipofisario sin evidencia de producción endógena de estrógenos, niveles de prolactina no elevados, niveles de FSH normales o más bajos y no evidencia de lesión ocupante de espacio en la región hipotálamo hipofisaria.

Grupo 2: Disfunción hipotálamo-hipofisaria en mujeres con variedad de trastornos del ciclo menstrual, incluyendo amenorrea, evidencia de producción endógena de estrógenos y nivel normal de prolactina y FSH. Este grupo de pacientes tienen con frecuencia características clínicas de síndrome de ovario poliquístico (PCOS)

Efecto flare-up: es un efecto que se produce en las técnicas de EO que consiste en que con la administración de agonistas de Gn-RH se da una liberación inicial de FSH y LH que desensibiliza a la glándula pituitaria produciendo un estado reversible de hipogonadismo hipogonadotropo.

Esterilidad: Incapacidad para concebir tras uno o dos años de relaciones sexuales sin empleo de métodos anticonceptivos.

Esterilidad primaria: Cuando afecta a las parejas que nunca han conseguido una gestación.

Esterilidad secundaria: Cuando tras una gestación han transcurrido uno o dos años sin conseguir un nuevo embarazo.

Abreviaturas

AHTAC: Australian Health Technology Advisory Committee

AHFMR: Alberta Heritage Foundation for Medical Research

ECA: Ensayo clínico controlado y aleatorizado

EO: Estimulación ovárica

FIV-TE: Fertilización In Vitro con Transferencia de Embriones

FSH: Hormona folículo estimulante.

Gn-RH: Hormona liberadora de gonadotropinas.

GH: Hormona del crecimiento.

GR: Health Council of the Netherlands Gezondheidsraad

HCG: Hormona coriónica gonadotrópica humana.

HMG: Gonadotropina menopáusica humana.

IA: Inseminación artificial

IAD: Inseminación artificial heteróloga o con semen de donante

IAH: Inseminación artificial homóloga o con semen de pareja

ICSI: Inyección intracitoplasmática de espermatozoides

IIU: Inseminación intrauterina

Infertilidad: Incapacidad para tener un hijo vivo.

LH: Hormona luteinizante.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

SBU: Swedish Council on Technology Assessment in Health Care

TRAH: Técnicas de Reproducción Asistida Humana

IX. Bibliografía

9. BIBLIOGRAFÍA

1. ABOULGHAR MA. *Intracytoplasmic sperm injection and conventional in vitro fertilization for sibling oocytes in cases of unexplained infertility and borderline semen*. J Assist Reprod Genet 1996 Jan;13(1):38-42.
2. ABOULGHAR MA. *Prospective controlled randomized study of in vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection in the treatment of tubal factor infertility with normal semen parameters*. Fertil Steril 1996 Nov;66(5):753-6.
3. ABOULGHAR MA. *The role of intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in the treatment of patients with borderline semen*. Human Reprod 1995 Nov;10(11):2829-30.
4. AGRAWAL R, HOLMES J, JACOBS HS. *Follicle-stimulating hormone or human menopausal gonadotropin for ovarian stimulation in in vitro fertilization cycles: a meta-analysis*. Fertil Steril 2000 Feb;73(2):338-43.
5. AL-INAN H, ABOULGHAR M. *Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception* (Protocol for a Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2000. Oxford: Update Software.
6. AUSTRALIAN HEALTH TECHNOLOGY ADVISORY COMMITTEE. *Review of assisted reproductive technology*. 1998
7. BAR-HAVA I. *Standard in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection in advanced female age-what may be expected?*. Gynecol Endocrinol 1999 Apr;13(2):93-7.
8. BAYRAM N, VAN WELY M, VANDEKERCKHOVE P, LILFORD R, VAN DER VEEN F. *Pulsatile luteinising hormone releasing hormone for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome* (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2000. Oxford: Update Software.
9. BENADIVA CA. *Intracytoplasmic sperm injection overcomes previous fertilization failure with conventional in vitro fertilization*. Fertil Steril. 1999 Dec;72(6):1041-4
10. BONDUELLE M. *Seven years of intracytoplasmic sperm injection and follow-up of 1987 subsequent children*. Human Reprod. 1999 Sep;14 Suppl 1:243-64.
11. BUITENDIJK SE. *Children after in vitro fertilization*. Int J of Techn Asses in Health Care 1999;15(1):52-65.
12. CALDERON G. *Intracytoplasmic sperm injection versus conventional in-vitro fertilization: first results*. Human Reprod 1995 Nov;10(11):2835-9.
13. CLASEN K. *Moderate male factor infertility: IVF or ICSI?* Abstr 12th Ann Meet ESHRE, Maastrich 1996;T018:194
14. COHLEN BJ, VANDEKERCKHOVE P, TE VELDE ER, HABBEMA JDF. *Timed intercourse versus intra-uterine insemination with or without ovarian hyperstimulation for subfertility in men* (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2000. Oxford: Update Software.
15. COHLEN BJ, HUGHES E, TE VELDE ER. *Intra-uterine insemination for unexplained subfertility* (Protocol for a Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2000. Oxford: Update Software.
16. COMISIÓN NACIONAL DE REPRODUCCIÓN HUMANA ASISTIDA. MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO. *I Informe Anual*. Dic 1998
17. CORABIAN P. *In vitro fertilization and embryo transfer as a treatment for infertility*. Alberta Heritage Foundation for Medical Research. 1999
18. CRUZ J, DUBEY AK, PATEL J, PEAK D, HARTOG B, GINDOFF PR. *Is blastocyst transfer useful as an alternative treatment for patients with multiple in vitro fertilization failures?* Fertil Steril 1999 Aug;72(2):218-20
19. DAYA S. *Follicle-stimulating hormone and human menopausal gonadotropin for ovarian stimulation in assisted reproduction cycles* (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2000. Oxford: Update Software.

20. DAYA S. *Gonadotropin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensibilization in in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles* (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2000. Oxford: Update Software.
21. DAHLQUIST G, ALTON LUNDBERG V, BERGH T, BYGDEMAN M, BRORSSON B, DAHLGREN H, ET AL. *Children Born from in Vitro Fertilization (IVF)* SBU. 2000
22. DE VRIES MJ. *Prognosis factors in patients continuing in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection treatment and dropouts*. Fertil Steril 1999 Oct;72(4):674-8.
23. DONDERWINKEL PF, VAN DER VAART H, WOLTERS VM, SIMONS AH, KROON G, HEINEMAN MJ. *Treatment of patients with long-standing unexplained subfertility with in vitro fertilization*. Fertil Steril 2000 Feb;73(2):334-7.
24. DONNELLY ET, LEWIS SE, MCNALLY JA, THOMPSON W. *In vitro fertilization and pregnancy rates: the influence of sperm motility and morphology on IVF outcome*. Fertil Steril 1998 Aug;70(2):305-14.
25. GALLOT-LAVALLEE P, ECOCHARD R, MATHIEU C, PINZARU G, CZYBA JC [*Clomiphene citrate or hMG: what ovarian stimulation to choose for intrauterine insemination? Contribution of a meta-analysis*]. Contracept Fertil Sex 1995 Feb;23(2):115-21. French
26. GERRIS J, DE NEUBOURG D, MANGELSHOTS K, VAN ROYEN E, VAN DE MEERSSCHE M, VALKENBURG M. *Prevention of twin pregnancy after in-vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection based on strict embryo criteria: a prospective randomized clinical trial*. Human Reprod 1999 Oct;14(10):2581-7.
27. GIANAROLI L, MAGLI MC, FERRARETTI AP, MUNNE S. *Preimplantation diagnosis for aneuploidies in patients undergoing in vitro fertilization with a poor prognosis: identification of the categories for which it should be proposed*. Fertil Steril 1999 Nov;72(5):837-44.
28. GLEICHER N, OLESKE DM, TUR-KASPA I, VIDALI A, KARANDE V. *Reducing the risk of high-order multiple pregnancy after ovarian stimulation with gonadotropins*. N England J Med 2000 Jul 6;343(1):2-7.
29. GOLDBERG JM, MASCHA E, FALCONE T, ATTARAN M. *Comparison of intrauterine and intracervical insemination with frozen donor sperm: a meta-analysis*. Fertil Steril 1999 Nov;72(5):792-5.
30. GOVERDE AJ, MC DONNELL J, VERMEIDEN JP, SCHATS R, RUTTEN FF, SCHOEMAKER J. *Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and subfertility: a randomised trial and cost-effectiveness analysis*. Lancet 2000 Jan 1;355(9197):13-8.
31. HEITMAN E. *Social and Ethical aspects of in vitro fertilization*. Int J of Techn Asses in Health Care 1999;15(1):22-35
32. HEALTH COUNCIL OF THE NETHERLANDS: COMMITTEE ON IN VITRO FERTILIZATION. *IVF-related research*. Rijswijk, 1998; publication no. 1998/08E.
33. HEALTH COUNCIL OF THE NETHERLANDS: *In vitro fertilization (IVF)*. COMMITTEE ON IN VITRO FERTILIZATION. Rijswijk, Health Council of the Netherlands, 1997, publication no. 1997/03E.
34. HEALTH COUNCIL OF THE NETHERLANDS: COMMITTEE ON IN VITRO FERTILIZATION. *Assisted fertilization: ICSI*. The Hague: Health Council of the Netherlands, 1996; publication no. 1996/06E.
35. HU Y. *A comparison of post-thaw results between cryopreserved embryos derived from intracytoplasmic sperm injection and those from conventional IVF*. Fertil Steril 1999 Dec;72(6):1045-8.
36. HUGHES E, COLLINS J, VANDEKERKHOVE P. *Clomiphene citrate for ovulation induction in women with oligo-amenorrhoea* (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2000. Oxford: Update Software.
37. HUGHES E, COLLINS J, VANDEKERKHOVE P. *Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women* (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2000. Oxford: Update Software.

38. HUGHES E, COLLINS J, VANDEKERKHOVE P. *Ovulation induction with urinary follicle stimulating hormone versus human menopausal gonadotropin for clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome* (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2000. Oxford: Update Software.
39. HUGHES EG. *The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis*. Human Reprod 1997 Sep;12(9):1865-72.
40. HUGHES E, COLLINS J, VANDEKERCKHOVE P. *Gonadotrophin-releasing hormone analogue as an adjunct to gonadotropin therapy for clomiphene-resistant polycystic ovarian syndrome* (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2000. Oxford: Update Software.
41. IZARD V. *Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in the management of azoospermia*. Prog Urol 1999 Jun;9(3):502-8.
42. JANSSENS RM, LAMBALK CB, VERMEIDEN JP, SCHATS R, SCHOEMAKER J. *In-vitro fertilization in a spontaneous cycle: easy, cheap and realistic*. Hum Reprod 2000 Feb;15(2):314-8.
43. KASTROP PM. *Comparison between intracytoplasmic sperm injection and in-vitro fertilization (IVF) with high insemination concentration after total fertilization failure in a previous IVF attempt*. Hum Reprod 1999 Jan;14(1):65-9.
44. KOTARBA D, KOTARBA J, HUGHES E. *Growth hormone for in vitro fertilization* (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2000. Oxford: Update Software.
45. LARIZGOITIA, MD. ESTRADA, A. GARCIA-ALTÉS. *FSH-recombinante como adyuvante en la reproducción asistida. Datos sobre eficacia y eficiencia de la FSH recombinante en relación con la FSH de origen urinario*. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Febrero 2000 (BRO2/2000).
46. LÓPEZ ARGUMEDO M. *Inyección espermática intracitoplasmática (ICSI)*. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Osteba). 2000.
47. LOPEZ ARGUMEDO M, ASUA J. *Reproducción asistida y prestaciones en el SNS*. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Osteba. 2000.
48. MAMAN E, LUNENFELD E, LEVY A, VARDI H, POTASHNIK G. *Obstetric outcome of singleton pregnancies conceived by in vitro fertilization and ovulation induction compared with those conceived spontaneously*. Fertil Steril 1998 Aug;70(2):240-5.
49. MARTIN-DU PAN RC. *Etiology and treatment of sterility due to azoospermia*. Rev Med Suisse Normande 1999 Nov;119(6):453-7.
50. MIKKELSEN L. *Severe male infertility. Genetic investigation and counseling prior to intracytoplasmic sperm injection*. Ugeskr Laeger 1999 Apr 19;161(16):2348-51.
51. MORENO C. *Intracytoplasmic sperm injection as a routine indication in low responder patients*. Hum Reprod 1998 Aug;13(8):2126-9.
52. NIKOLETTOS N. *The outcome of intracytoplasmic sperm injection in patients with retrograde ejaculation*. Hum Reprod 1999 Sept;14(9):2293-6.
53. NUGENT D, VANDEKERKHOVE P, ARNOT M, LILFORD R. *Gonadotrophins and gonadotrophin-releasing hormone agonists for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome* (Protocol for a Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2000. Oxford: Update Software.
54. O'BRIEN P, VANDEKERKHOVE P. *Intra-uterine versus cervical insemination of donor sperm for subfertility* (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2000. Oxford: Update Software.
55. PEINADO JA, BOLÚMAR F. *Esterilidad e infertilidad: aproximación a su incidencia y a la demanda previsible de servicios*. In: Remohi J, Simon C, Pellicer A, Bonilla-Musoles F editores. Reproducción Humana. 1ª ed. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana de España;1996.p.235-245

56. OSAWA Y. *Assessment of the dominant abnormal form is useful for predicting the outcome of intracytoplasmic sperm injection in the case of severe teratozoospermia.* J Assist Reprod Genet 1999 Sept;(8):436-42.
57. OSMANAGAOGU K. *Cumulative delivery rates after intracytoplasmic sperm injection: 5 year follow-up of 498 patients.* Hum Reprod 1999 Oct;14(10):2651-5.
58. PÉREZ MATEOS C, PRIETO YERRO I, KELLER REBELLÓN I. *La acreditación hospitalaria: un reto para la sanidad española.* In: Medicina Clínica Vol 109. Num 12. 1997.
59. PESCHKA B. *Type and frequency of chromosome aberrations in 781 couples undergoing intracytoplasmic sperm injection.* Hum Reprod 1999 Sep;14(9):2257-63.
60. PLEIFER SM. *Reproductive technologies 1998: options available for the cancer patient.* Med Pediatr Oncol 1999 Jul;33(1):34-40.
61. PISARSKA MD. *Fertilization after standard in vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection in subfertile males using sibling oocytes.* Fertil Steril 1999 Apr;71(4):627-32.
62. POPKEN G. *Limitations of reproductive medicine from an andrological/urological point of view.* Urology A 1999 Nov;38(6):569-74.
63. REMOHI J, SIMON C, PELLICER A, BONILLA-MUSOLES F. *Reproducción Humana.* Madrid: McGraw-Hill/Interamericana de España; 1996.
64. REMOHI J, ROMERO JL, PELLICER A, SIMON C, NAVARRO J. *Manual práctico de esterilidad y reproducción humana.* Madrid: McGraw-Hill/Interamericana de España; 2000.
65. RUIZ A. *The role of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection in couples with unexplained infertility after failed intrauterine insemination.* Fertil Steril 1997 Jul;68(1):171-3.
66. SHELLEY J, VENN A, LUMLEY J. *Long-term effects on women of Assisted Reproduction.* Int J of Techn Asses in Health Care 1999;15(1):36-51.
67. SHULMAN A. *In-vitro fertilization treatment for severe male factor: the fertilization potential of immotile spermatozoa obtained by testicular extraction.* Human Reprod 1999 Mar;14(3):749-52.
68. STAEESSEN C. *Conventional in-vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection in sibling oocytes from couples with tubal infertility and normozoospermic semen.* Human Reprod 1999;14(10):2474-9.
69. TOMAS C. *Low pregnancy rate is achieved in patients treated with intracytoplasmic sperm injection due to previous low or failed fertilization in-vitro fertilization.* Hum Reprod 1998 Jan;13(1):65-70.
70. UNIVERSITY OF YORK. NHS CENTRE FOR REVIEWS AND DISSEMINATION. *The management of Subfertility.* Effective Health Care. 1992;1(3):pp.24.
71. VAN DER BERGH M. *Impact of the introduction of intracytoplasmic sperm injection (ICSI) on the treatment of severe male sterility.* Rev Med Brux 1999 Ocxt;20(5):A453-6.
72. VAN GOLDE R. *A retrospective follow-up study on intracytoplasmic sperm injection.* J Assist Reprod Genet 1999 May;16(5):227-32.
73. VAN RUMSTE MME, EVERS JLH, FARQUHAR CM, BLAKE DA. *Intra-cytoplasmic sperm injection versus partial zona dissection, subzonal insemination and convencional techniques for oocyte insemination during in vitro fertilisation (Cochrane Review).* In: The Cochrane Library, Issue 1, 2000. Oxford: Update Software.
74. VICDAN K. *Intracytoplasmic sperm injection is not associated with poor outcome in couples with normal semen parameters and previous idiopathic failure in vitro fertilization.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1999 Nov;87(1):87-90.
75. ZAYED F, ABU-HEJJA A. *The Management of Unexplained Infertility.* Obstet Gynecol Surv 1999 Feb;54(2):121-30.
76. ZEYNELOGLU HB, ARICI A, OLIVE DL, DULEBA AJ. *Comparison of intrauterine insemination with timed intercourse in superovulated cycles with gonadotropins: a meta-analysis.* Fertil Steril 1998 Mar;69(3):486-9

*X. Tablas de síntesis de la
evidencia científica*

INSEMINACIÓN ARTIFICIAL HOMÓLOGA O CON SEMEN DE PAREJA O CONYUGAL

- Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

REFERENCIA	INDICACIONES	NÚMERO DE CICLOS	CRITERIOS INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN	CONCLUSIONES
AHTAC, 1998 (6)	<ul style="list-style-type: none"> • Factor masculino leve • Infertilidad no explicada o idiopática • Hostilidad moco cervical • Problemas religiosos o financieros con FIV <p>Requisitos: Empleado en pacientes con ovarios funcionales y al menos, una trompa de Falopio sana</p>	<p>No está claro en la literatura, pero las tasas de éxito disminuyen después de 3-7 ciclos</p> <p>Algunos estudios sugieren no continuar después de 3 ciclos, otros 4 ciclos, otros 7 ciclos. Algunos sugieren que el fallo de 6 ciclos es indicación de FIV</p> <p>Otros encuentran que como el 74% de los embarazos ocurre en el primer ciclo de IUU, no hay razón de continuar IUU más de 1 ciclo</p>	<p>Edad de la mujer</p> <p>principal factor pronóstico</p>	<p>Extraídas de estudios de calidad</p> <p>SI EO: mayoría de estudios IUU significativamente mejor que gonadotropinas y coitos dirigidos, aunque un ECA no encontró diferencias en infertilidad idiopática.</p> <p>Tasas de embarazo de IUU + EO: 6-21%. Tasas de embarazo múltiple elevadas: 5-31%, dependiendo de la estimulación ovárica y la monitorización empleada.</p> <p>Mayoría estudios consideran que la superovulación aumenta las tasas de embarazo, salvo en infertilidad masculina, pero aumentan las tasas de embarazo múltiple.</p> <p>La estimulación con HMG parece ser mejor que citrato de clomifeno o HMG y clomifeno o GnRHα con HMG (hay mayor tasa de embarazo y tasa de trizos con GnRHα y HMG que con clomifeno y HMG).</p> <p>En otro estudio se encuentra que la FSH (13%) incrementa las tasas de embarazo más que el citrato de clomifeno (4%), pero se reducen las tasas de embarazo múltiple.</p> <p>Resultados de ensayos clínicos comparando IUU con coitos dirigidos conflictivos</p>

REFERENCIA	INDICACIONES
GR, 1997 (33)	<p>Requisitos: al menos 1 trompa de Falopio no obstruida</p> <p>Las indicaciones de IUU en relación con FIV y TIG no están claras:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No aceptable como primera opción de tratamiento en infertilidad tubárica • El valor de IUU en hostilidad cervical está fuera de toda duda y es biológicamente plausible <p>De todos modos, las indicaciones de IUU en relación con TIG y FIV no claras: diferencias en la práctica. Sería aconsejable guías de práctica del empleo de IUU especialmente en casos de infertilidad no explicada y fertilidad disminuida en varones</p> <p>Una técnica más invasiva como FVI sólo debería emplearse cuando técnicas menos invasivas como IUU posiblemente combinadas con EO no aumentan significativamente la probabilidad de embarazo</p>

INSEMINACIÓN ARTIFICIAL HETERÓLOGA O CON SEMEN DE DONANTE

- Metaanálisis

REFERENCIA	INDICACIONES
O'Brien, 2000 (54)	<ul style="list-style-type: none"> • Infertilidad por factor masculino • Algunas condiciones genéticas • Mujeres solas y lesbianas
Goldberg, 1999 (29)	<ul style="list-style-type: none"> • Infertilidad por factor masculino • Mujeres solas

FERTILIZACIÓN IN VITRO CON TRANSFERENCIA DE EMBRIONES (FIV-ET)

REFERENCIA	INDICACIONES	NÚMERO DE CICLOS	EFFECTIVIDAD
AHFMR, 1997 (17)	<ul style="list-style-type: none"> • Primera indicación: daño irreparable o ausencia bilateral de trompas de Falopio (si no puede ser tratado por cirugía) • Actualmente muchas indicaciones: <ul style="list-style-type: none"> ➢ Infertilidad no explicada ➢ Por factor masculino ➢ Por endometriosis ➢ Defectos de ovulación ➢ Infertilidad inmunológica 	No lo refiere	<p>Según la evidencia disponible, la efectividad de la FIV-TE está únicamente establecida en el tratamiento de la infertilidad causada por daño severo, bloqueo o ausencia de trompas de Falopio.</p> <p>Para otras indicaciones, no existe suficiente evidencia para determinar si la FIV-TE es efectiva o no.</p> <p>Las mujeres que emplean esta técnica tienen más riesgo de tener abortos espontáneos embarazos ectópicos o embarazos múltiples, partos pretérmino, cesáreas, niños con bajo peso al nacimiento y mayor riesgo de morbi-mortalidad perinatal.</p> <p>El riesgo de malformaciones congénitas no parece verse incrementado tras el empleo de FIV-TE o ICSI si se compara con la población general.</p> <p>En esta revisión también se evalúa el ICSI: a pesar de emplearse ampliamente en Canadá no ha sido determinada todavía su eficacia y seguridad, ya que todavía han nacido pocos niños con esta técnica.</p>
AHTAC, 1998 (6)	<ul style="list-style-type: none"> • Trompas de Falopio bloqueadas bilateralmente • Semen de donante: en caso de azoospermia 	Evidencia conflictiva sobre la disminución en tasas de éxito después de 6 ciclos de FIV	<p>Efectividad establecida sólo en mujeres infértiles con trompas dañadas, ausentes u ocluidas bilateralmente</p> <p>Factores pronósticos: edad de la mujer, tipo de infertilidad</p>
GR, 1997 (33)	<p>Indicaciones en Holanda similar a lo que aparece en la literatura:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Afección tubárica: 1ª indicación FIV si ambas trompas obstruidas y hay más posibilidad de embarazo con FIV que con cirugía tubárica • Endometriosis: dependiendo de la severidad, y de si se indica manejo médico o quirúrgico. Se indica FIV si no ocurre embarazo • Alteraciones hormonales: sólo indicado si fallan otros tratamientos (como EO) y si persiste la infertilidad más de 2 años • Infertilidad idiomática: se indica FIV tras 4 años de infertilidad • Hostilidad cervical resistente a la terapéutica: se indica FIV sólo si no se produce embarazo tras al menos 6 ciclos de IUU 	No lo refiere	<p>Sólo está establecida la efectividad de la FIV-TE en casos de oclusión inoperable de las trompas de Falopio.</p> <p>Reconociendo la falta de certeza sobre el valor de FIV en las otras indicaciones adoptadas en la práctica, la Comisión no considera que sea un obstáculo para continuar su empleo. Sin embargo se considera que se debería de valorar los resultados de la efectividad del tratamiento lo antes posible.</p>

TABLA 4: METAANÁLISIS: NIVEL DE CALIDAD I EFECTOS EN LOS NIÑOS

REFERENCIA	TIPO DE INFORME	FUENTES INFORMACIÓN	CONCLUSIONES
SBU, 2000 (21)	<p>Revisión sistemática de la literatura</p> <p>Incluye 57 estudios: la mayoría casos-contrroles y cohortes</p>	<p>MEDLINE; Psychinfo, EMBASE</p> <p>Registro suceso de nacimientos por FIV</p>	<p>Se debería prestar más atención los niños nacidos por FIV</p> <p>Evidencia baja calidad, debido a bases de datos pequeñas y seguimiento durante periodos de tiempo cortos. Los efectos del ICSI necesitan más estudios en bases de datos suficientemente grandes</p> <p>La revisión no indica que la FIV per se conlleve un riesgo en tasas de deformidad o efectos neurológicos o fisiológicos en los niños.</p> <p>Sin embargo, está claro que la elevada tasa de nacimientos múltiples y de prematuridad implica riesgos (tanto a corto como a largo plazo) de morbilidad para los niños</p> <p>El objetivo de FIV debería ser nacimientos de niño único</p>

EFFECTIVIDAD DE LAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

ESTIMULACIÓN OVÁRICA (únicamente)

Metaanálisis: Nivel de calidad 1

REFERENCIA	OBJETIVOS	PARTICIPANTES	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Hughes, 2000 (36)	Evaluar los efectos del citrato de clomifeno en la ovulación y embarazo en mujeres con infertilidad oligo-ovulatoria	Mujeres con oligomenorrea caracterizadas en 2 grupos por la OMS.	Citrato de clomifeno comparado con placebo o no tratamiento en mujeres con infertilidad oligo-ovulatoria de al menos 12 meses de duración	<p>Los 4 ECAs incluidos diseño cruzado. Como no se pueden extraer conclusiones de la primera y la segunda fase, el efecto del clomifeno puede ser sobreestimado</p> <p>Comparado con placebo, el citrato de clomifeno se asocia con un incremento de la ovulación:</p> <p>OR con altas dosis (50-250 mg/día): 6.82 (95% CI 3.92-11.85) OR con dosis bajas (10 mg/día) no significativo: 1.29 (95% CI 0.48-3.49)</p> <p>Para todas las dosis se asocia con un incremento de la tasa de embarazo por ciclo de tratamiento (OR 3.41, 95% CI 4.23-9.48)</p>	<p>Citrato de clomifeno en dosis de 50-250 mg parece ser un método efectivo para inducir la ovulación e incrementar la fertilidad en mujeres oligoovulatorias. Sin embargo los posibles efectos secundarios incluyen riesgo de cáncer de ovario (incierto) y embarazo múltiple</p> <p>Implicaciones para la investigación: clomifeno aceptado como tratamiento efectivo para mujeres oligoovulatorias y no es probable que se realicen nuevos estudios, pero si tienen lugar se recomienda que no sean de diseño cruzado y que sea bien definido el tipo de distinción ovulatoria</p> <p>Resultados importantes incluyen: ovulación, embarazo, y tasa de nacido vivo por paciente y por ciclo</p>
Hughes, 2000 (37)	Determinar la efectividad del citrato de clomifeno en el tratamiento de mujeres con infertilidad no explicada, empleando como medida de resultado el embarazo clínico	Pacientes con infertilidad no explicada: incluye los estudios a realizar para llegar a este diagnóstico	<p>Citrato de clomifeno (rango 50-250 mg) versus placebo o no tratamiento.</p> <p>Patología: infertilidad no explicada.</p>	<p>En este metaanálisis se incluyen 5 estudios: 4 estudios son de diseño cruzado y la calidad de la aleatorización es variable.</p> <p>Comparado con el placebo el citrato de clomifeno se asocia con un incremento de las tasas de embarazo:</p> <p>El OR para embarazo/paciente: 2.38 (IC 95%: 1.22-4.62) OR para embarazo/ciclo: 2.5 (IC 95%: 1.35-4.62)</p>	<p>El citrato de clomifeno parece incrementar levemente las tasas de embarazo en mujeres con infertilidad no explicada.</p> <p>Sin embargo, sus efectos adversos incluyen un posible riesgo de cáncer de ovario y de embarazo múltiple.</p> <p>Debido a que es fácil de administrar, de relativo bajo coste y baja incidencia de efectos adversos sería la primera opción de tratamiento en este grupo de pacientes.</p> <p>Al realizar opciones de tratamiento en este grupo de pacientes el riesgo basal de embarazo en pacientes no tratados debe de considerarse y discutirse.</p> <p>Implicaciones para la investigación: Se necesitan ECAs de diseño paralelo y de muestra grande para evaluar esta intervención en términos de efectividad, dosis óptimas... Se necesitan sobre todo estudios para identificar la dosis eficaz más baja debido a la posible asociación entre el empleo de citrato de clomifeno largo tiempo y cáncer de ovario.</p>

Metaanálisis: Nivel de calidad 1

REFERENCIA	OBJETIVOS	PARTICIPANTES	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Bayram, 2000 (8)	Evaluar efectividad de administración pulsátil de GnRHa en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (PCOS) resistente al clomifeno, en términos de ovulación, embarazo, aborto, embarazo múltiple y síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS)	Pacientes subfértiles (infértiles) con anovulación y PCO (Síndrome de ovario poliquístico)	<ul style="list-style-type: none"> GnRHa versus otras formas de estimulación ovárica Combinaciones de GnRH y otras formas de estimulación ovárica versus GnRH sola <p>Diferentes modalidades de administración de GnRH: administración intravenosa versus subcutánea</p> <p>Patología: síndrome de ovario poliquístico</p>	<p>Se identificaron 3 ECAs y 1 ensayo comparativo no aleatorizado que comparaban 4 tratamientos diferentes: GnRH versus hMG, GnRH siguiendo GnRHa pretratamiento versus no pretratamiento, GnRH y FSH versus FSH, y GnRH siguiendo GnRHa pretratamiento versus GnRH siguiendo pretratamiento con anticonceptivo oral. Esto significa que solo había un ensayo en cada comparación</p> <p>OR para tasa de ovulación fue 16 (95% CI: 1.1-239) en el estudio que comparaba GnRH y FSH con FSH.</p> <p>Al comparar GnRH después de pretratamiento con GnRHa con GnRH después de pretratamiento con anticonceptivo oral, se obtenía un OR: 7.5 (95% CI: 1.2-46).</p> <p>Todos los ensayos fueron pequeños y de muy corta duración para mostrar significación en resultados de embarazo. Por estudio sólo ocurría 1 de 4 embarazos.</p> <p>No se vieron embarazos múltiples. OHSS sólo en pacientes tratadas con hMG</p>	<p>Considerando el limitado número de estudios controlados, y el hecho de que aquellos que se han publicado son pequeños, y de corta duración y de baja calidad, no se pueden extraer conclusiones sobre el uso y la eficacia de GnRH pulsátil en mujeres con PCOS resistente al clomifeno.</p> <p>Sin embargo, de la combinación de resultados de estudios no controlados, no parece que la inducción de la ovulación con GnRH pulsátil sea favorable sobre otros regímenes que son actualmente utilizados.</p> <p>Si uno considera el esfuerzo del procedimiento, se espera que el área de indicación sea pequeña.</p> <p>Implicaciones para la búsqueda: el último estudio controlado hace más de 6 años. Por tanto, es poco probable que se realicen nuevos estudios con GnRH pulsátil.</p>
Hughes, 2000 (40)	Evaluar si el empleo de GnRHa como pretratamiento + FSH/hMG incrementa la tasa de embarazo clínico y/o disminuye la tasa de aborto espontáneo en mujeres con disfunción ovulatoria grupo 2 de la OMS, comparándolo con el empleo exclusivo de hMG/FSH.	Mujeres con disfunción ovulatoria, definida como fallo para ovular durante los 6 meses previos a la inclusión, a pesar del tratamiento con clomifeno. También estaban presentes 1 o más de las siguientes características: elevación del ratio LH: FSH > 3:1, hirsutismo, elevación de andrógenos séricos, morfología ovárica compatible con síndrome de ovario poliquístico por ultrasonidos.	<p>Esta revisión incluye todos los ECAs que comparan pretratamiento con GnRHa + hMG/FSH versus hMG/FSH sola. No especificadas las drogas individuales, forma de administración...</p> <p>Patología: síndrome de ovario poliquístico resistente al clomifeno</p>	<p>Los estudios son clínicamente homogéneos.</p> <p>Medidas de resultado: Embarazo y síndrome de hiperestimulación ovárica moderada a severa.</p> <p>Embarazo por ciclo de tratamiento: OR común: 1.50 (0.72-3.12)</p> <p>Síndrome de hiperestimulación ovárica moderada a severa: OR común: 1.40 (0.5-3.92)</p>	<p>Estos estudios son demasiado pequeños para demostrar claramente diferencias clínicamente significativas en tasa de embarazo entre las 2 aproximaciones.</p> <p>Sin embargo, datos de estudios con FIV sugieren que puede haber un incremento del riesgo de OHSS asociado al empleo de GnRHa.</p> <p>En ausencia de evidencia que sugiera un beneficio de GnRHa para el síndrome de ovario poliquístico, no debe ser recomendado como tratamiento estándar para este grupo de pacientes</p> <p>Se requieren nuevos estudios que evalúen nacidos vivos y tasas de síndrome de hiperestimulación ovárica.</p>

ESTIMULACIÓN OVÁRICA + FIV

Metaanálisis: Nivel de calidad 1

REFERENCIA Y AÑO	OBJETIVOS	PARTICIPANTES	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Daya, 2000 (19)	Realizar una revisión sistemática de la literatura de los datos disponibles comparando FSH y HMG en ciclos de tratamiento FIV (Evalúa la hipótesis nula de que hFSH no incrementa significativamente la tasa de embarazo clínico comparado con HMG cuando se emplea para estimulación ovárica en pacientes sometidos a tratamiento FIV)	Parejas con infertilidad de cualquier etiología	Estimulación ovárica bien con FSH o HMG, en combinación con GnRHa o sola, en ciclos de tratamiento FIV. Patología: parejas con cualquier causa de infertilidad.	Aunque los resultados de estudios individuales no mostraban diferencias estadísticamente significativas, el efecto absoluto del tratamiento fue asociado con una tasa de embarazo clínico mayor con FSH. El test para homogeneidad no mostraba diferencias estadísticamente significativas en el efecto del tratamiento. Después de juntar los resultados de los 8 estudios, el OR general para embarazo clínico por ciclo comenzado, por procedimiento de óvulo recuperado y por embrión transferido fue: 1.70 (95% CI, 1.1-2.60), 1.68 (95% CI, 1.10-2.56) y 1.69 (95% CI, 1.10-2.59) respectivamente, demostrando una preferencia estadísticamente significativa para FSH. Los análisis de subgrupos fueron desempeñados para determinar la magnitud del efecto del tratamiento asociado con el uso de GnRHa. Entre los estudios con GnRHa, los respectivos OR fueron 1.48 (95%CI, 0.93-2.34), 1.51 (95% CI, 0.95-2.40) y 1.54 (95% CI, 0.96-2.45). En contraste, los respectivos OR generales para los estudios que no empleaban GnRHa fueron 3.65 (95% CI, 1.25-10.65), 2.90 (95% CI, 0.99-8.43) y 2.78 (95% CI, 0.95-8.14)	<p>Implicaciones para la práctica</p> <ul style="list-style-type: none"> El empleo de FSH para la estimulación ovárica en el tratamiento de FIV se asocia con una tasa de embarazo clínico significativamente mayor que cuando se emplea hMG Estos datos respaldan las observaciones de un efecto perjudicial en las tasas de embarazo exitoso del incremento de LH en la fase folicular. En ausencia de un claro beneficio de HMG, su empleo para la estimulación ovárica debe ser cuestionado, especialmente desde que se dispone de preparados desprovistos de LH <p>Implicaciones para la búsqueda</p> <p>El empleo de HMG se asocia con unas concentraciones de LH bioactiva e inactiva que varían ampliamente entre las pacientes. Eliminando la contribución de la glándula pituitaria con el empleo de GnRHa, se observa todavía un efecto adverso en tasa de embarazo con administración exógena de LH, aunque a un nivel más bajo que cuando no se emplea GnRHa. Por consiguiente, el mecanismo del efecto adverso de LH exógena en la probabilidad de conseguir embarazo requiere más investigación. El empleo de diferentes ratios de FSH:LH y preparados de FSH recombinante arrojarán ciertamente más luz en este área.</p>

REFERENCIA Y AÑO	OBJETIVOS	PARTICIPANTES	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Daya, 2000 (20)	Realizar una revisión sistemática con los datos disponibles comparando protocolos cortos o ultracortos y GnRH para desensibilización de la pituitaria en ciclos de tto de fertilización in vitro (FIV) y transferencia intrabúrbica de gametos (TIG)	Parejas con cualquier causa de infertilidad	Desensibilización de la pituitaria con GnRH empleando protocolo ultracorto, corto, folicular largo o luteo largo junto con estimulación ovárica con FSH y/o HMG en FIV o TIG	<p>El análisis en esta revisión se ha centrado en embarazo clínico por ciclo comenzado, porque la información del número de oocitos recuperados, embriones transferidos, abortos espontáneos, nacidos vivos y otros resultados no estaba disponible para todos los ensayos</p> <p>Datos extraídos en tablas 2*2</p> <p>Para el principal resultado, embarazo clínico por ciclo comenzado, el OR con CI 95% fue calculado después de verificar la homogeneidad del efecto del tratamiento entre los ensayos.</p> <p>Se realizaron los siguientes subgrupos de comparaciones: protocolo ultracorto versus largo, protocolo corto versus largo, y en cada una de estas comparaciones, uso de protocolo largo comenzando en fase folicular o en fase lutea</p> <p>Resultados secundarios: embarazo clínico por oocito recuperado y embión transferido, aborto espontáneo, embarazo en curso/delivered por ciclo comenzado, número de ampolias de gonadotropina empleadas, número de oocitos recuperados y tasa de fertilización</p> <p>26 RCTs cumplieron criterio de inclusión OR común par embarazo clínico por ciclo comenzado 1.32 (95% CI, 1.10-1.57) a favor del protocolo largo de GnRH.</p> <p>Estudios en subgrupos según GnRH comenzada en fase folicular (β ensayos) o en fase lútea (16 ensayos). Los respectivos OR fueron 1.54 (95% CI, 1.11-2.13) y 1.21 (95% CI, 0.98-1.51). Después de excluir los 4 ensayos que empleaban el protocolo ultracorto, OR para protocolo largo versus corto (22 ensayos) fue 1.27 (95% CI, 1.04-1.56).</p> <p>Una comparación de protocolo largo versus ultracorto (4 ensayos) : OR de 1.47 (95% CI, 1.02-2.12)</p>	<p>Implicaciones para la práctica</p> <p>El protocolo largo de desensibilización de la pituitaria en el que la administración de GnRH se comienza o en fase folicular o en fase media lútea produce significativamente mejores resultados que los protocolos cortos o ultracortos</p> <p>Esta revisión demuestra una probabilidad incrementada de embarazo con protocolo largo y sugiere que el uso de protocolo corto o ultracorto debe ser reevaluado. El protocolo largo se asocia también con el empleo de más gonadotropina, pero resulta en un mayor número de ovocitos recuperados</p> <p>Implicaciones para la investigación</p> <p>Las posibles razones para la baja tasa de embarazo cuando GnRH es administrada usando protocolo corto o ultracorto necesita ser evaluado. Se necesita un estudio comparativo de protocolos de fase lútea larga y fase folicular larga para identificar el protocolo GnRH óptimo.</p>
Agrawal, 2000 (4)	Reanalizar los resultados de emplear FSH y HMG durante el tto de FIV, teniendo en cuenta los diferentes protocolos de administración de análogos GnRH (protocolo corto, largo o no análogo GnRH)	Mujeres sometidas a tratamiento FIV	FSH versus HMG para estimulación ovárica durante tratamiento FIV con GnRH en protocolo corto o largo o sin agonistas	<p>Una comparación de protocolo largo versus ultracorto (4 ensayos) : OR de 1.47 (95% CI, 1.02-2.12)</p>	<p>Cuando no hay desensibilización pituitaria: mayor tasa de embarazo clínico con FSH sola que con HMG (de todos modos los únicos 3 estudios que incluyen criterios de inclusión, son de 1987-1989)</p> <p>En protocolos largos y cortos con agonistas GnRH no hay diferencias estadísticamente significativas entre FSH y HMG.</p>

INSEMINACIÓN ARTIFICIAL HETERÓLOGA O DE DONANTE (IAD)

Metaanálisis: Nivel de calidad 1

REFERENCIA	OBJETIVO	PARTICIPANTES	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES
O'Brien, 2000 (54)	Determinar si en la inseminación con semen de donante el depositar el semen en la cavidad uterina es superior a la inseminación intracervical (IIC)	Mujeres que precisan IAD independientemente de la indicación	IIU versus IIC con semen fresco o congelado con o sin estimulación ovárica	<p>Tasa general de embarazo por ciclo para IUI: 18% y para IIC: 3%</p> <p>Semen de donante congelado: la probabilidad de embarazo en ciclos espontáneos y corregidos con clomifeno es significativamente mayor con IUI en tasa de embarazo por ciclo (OR: 2.63, 95% IC 1.85-3.73) y por paciente (OR: 3.86, 95% IC 1.81-8.25) El mayor beneficio en ensayos con bajas tasas de embarazo (<6%) para IIC.</p> <p>No diferencias en tasa de embarazo entre IUI y IIC con semen fresco de donante (OR 0.90; 95% IC 0.36-2.24)</p> <p>No se hace mención de los posibles efectos secundarios de IUI en 9 ensayos. 1 refiere no casos de infección (Byrd 1990). 1 dice que IUI es seguro (Peters 1993) y 1 plantea el tema brevemente en la discusión (Williams 1995)</p>	<p>Los datos son estadísticamente homogéneos.</p> <p>Heterogeneidad clínica.</p> <p>Implicaciones para la práctica</p> <p>IIU no beneficios en inseminación con semen de donante si se utiliza semen fresco. (No obstante la IAD con semen fresco está formalmente desaconsejada)</p> <p>IIU incrementa fecundabilidad usando semen congelado. Esto tanto para ciclos espontáneos o corregidos con clomifeno como en ciclos estimulados con gonadotropinas</p> <p>Aunque los problemas metodológicos en muchos ensayos hacen que la fuerza de esta conclusión y la estimación de la magnitud del beneficio sea menor de lo que parece, la IUI continúa siendo mejor que la IIC si el análisis se restringe a los estudios con mejor calidad.</p> <p>Sería interesante ver los resultados de una evaluación formal del valor de IUI cuando se utiliza en la inseminación artificial homóloga (con semen de pareja) (IAH). Si IUI es de verdad un medio efectivo para superar problemas de semen, es de esperar que tenga un efecto beneficioso cuando AIH se emplea para tratar infertilidad por factor masculino (Esto es afirmado por Cohlen posteriormente)</p> <p>Para otras indicaciones IAH (como infertilidad no explicada y endometriosis moderada, donde la calidad general del semen es mejor, se puede esperar un efecto menos favorable.</p> <p>Implicaciones para la búsqueda</p> <p>Una prioridad debe ser investigar la óptima coordinación de la inseminación tanto para IIC como IUI.</p> <p>Sin este conocimiento la posibilidad de sesgos sistemáticos no puede ser excluida en ensayos individuales o en este metaanálisis</p> <p>Un diseño adecuado similar para IIC e IUI serían ensayos multicéntricos grandes con estratificación en la aleatorización que compare la coordinación de inseminaciones únicas con pico urinario de LH.</p> <p>Número óptimo de inseminaciones: una vez que se sepa deben diseñarse ensayos que determinen si una segunda inseminación aumenta la tasa de embarazo.</p> <p>También se debe saber <i>los niveles de espermatozoides móviles</i> necesarios para conseguir resultados adecuados.</p> <p>En base a estos estudios futuros ensayos que comparen IUI e IIC deben emplear diseño paralelo con aleatorización de pacientes. Se deben de presentar más resultados de seguimiento y datos de resultados de embarazos (tasa de abortos, tasa de embarazos</p>

REFERENCIA	OBJETIVO	PARTICIPANTES	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Goldberg, 1999 (29)	Determinar si en la IA con semen de donante se consiguen mayores tasas de embarazo por ciclo con técnica intrauterina o intracervical		Comparación: IIU versus IIC con semen congelado de donante	La IIU resulta en una tasa de fecundidad por ciclo significativamente mayor con comun OR 2.4 (CI 1.5-3.8)	<p>ectópicos, tasa de embarazos múltiples, tasa de nacido vivo) y posibles complicaciones durante o siguiendo el tratamiento.</p> <p>Deben señalarse posibles factores de confusión: tipo de pacientes tratados, modalidades de inseminación. Descripción y selección de pacientes para identificar grupos de pacientes en los que IUI es más o menos efectiva.</p> <p>Indicaciones de DI deberían ser claramente establecidas, y condiciones de factor masculino definidas. También si las parejas estudiadas tenían una P previa de concepción espontánea o no. Las pacientes con infertilidad absoluta (incluyendo aquellas sin pareja son el grupo control más puro</p> <p>Ya que son más homogéneos y los factores de confusión femeninos se minimizan. Deben ser especificados ttos administrados previamente, variables pronósticas, como la edad de la mujer y duración de la infertilidad</p> <p>Se requiere un ensayo de suficiente poder de IUI versus CI con semen preparado en ambos brazos del ensayo o un ensayo de 3 entre IUI y CI con y sin preparación de semen para evaluar la hipótesis de que el efecto beneficioso de IUI es debido más al lavado del semen que al sitio de la inseminación</p> <p>Cuando IUI se combina con EO con gonadotropinas, se requieren RCTs que comparen IUI y CI con y sin gonadotropinas para valorar la contribución de cada una a la mayor tasa de PR de cada una</p> <p>También se precisa valorar el papel de los antiestrógenos en DI</p> <p>Las comparaciones de ciclos estimulados con clomifeno con naturales y corregidos con clomifeno, y con estimulación con gonadotropinas tanto en CI como IUI darán más información</p>
					En base a este meta-análisis la IIU resulta en mayores tasas de embarazo que la IIC, cuando se emplea semen de donante.

INSEMINACIÓN ARTIFICIAL HOMÓLOGA O CONYUGAL O DE PAREJA (IAH)

Metaanálisis: Nivel de Calidad I

REFERENCIA	OBJETIVO	PARTICIPANTES	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Cohlen 2000 (14) Revisión sistemática de la literatura y metaanálisis Indicados criterios de inclusión y de exclusión	Determinar si en infertilidad masculina la IU aumenta la probabilidad de concepción con respecto a coitos dirigidos y si añadir estimulación ovárica controlada influye en los resultados	Parejas que han estado intentando concebir al menos 1 año. Infertilidad masculina (criterios OMS 1987) Considerada: edad de la mujer, confirmado estado ovulatorio....	Coitos dirigidos versus inseminación intrauterina con o sin estimulación ovárica Patología a estudio: <i>Infertilidad masculina</i>	En ciclos naturales: IU aumenta significativamente la probabilidad de concepción con los coitos dirigidos (combined OR con 95% IC: 2,43, 1,54-3,83) En ciclos con EO controlada: IU también aumenta la probabilidad de concepción comparado con coitos dirigidos (OR con 95% IC: 2,14, 1,30-3,51) A pesar de la heterogeneidad clínica, estos resultados se basan en fuerte evidencia. IU + EO aumenta la probabilidad de concepción versus IU en ciclos naturales pero no se alcanza significancia (combined OR con 95% IC: 1,79, 0,98-3,25) Comparando IU en ciclos con EO con coitos dirigidos en ciclos naturales el primero aumenta la probabilidad de concepción (combined OR con 95% IC: 6,23, 3,25-16,52)	Calidad metodológica pobre. Heterogeneidad clínica. Basándose en el mejor conocimiento posible: <ul style="list-style-type: none"> En parejas con infertilidad masculina la IU aumenta significativamente la probabilidad de concepción comparándolo con coitos dirigidos (tanto en ciclos naturales como con EO) IU + ciclos naturales más efectiva en parejas con defectos del semen más severos (por ej. recuento total de espermatozoides <math>10^{10}</math>(6)). Por tanto recomendar IU + ciclos naturales en parejas con defectos severos del semen y con más de 1 millón de espermatozoides después de la preparación, excluyendo tal vez parejas con triple defecto del semen. IU + EO controlada más efectiva si se compara con coitos dirigidos; el valor de la EO no está bien establecido En parejas con defectos del semen menos severos un factor femenino puede contribuir a la infertilidad de la pareja, y por tanto, actualmente sugerimos aplicar EO controlada con dosis bajas de gonadotropinas solo en estas parejas Cuando se aplica estimulación ovárica las gonadotropinas parecen ser más efectivas que el citrato de clomifeno El valor del citrato de clomifeno en parejas con infertilidad masculina no ha sido el objeto de ningún ensayo aleatorizado extenso Aunque el número de ciclos que se han de ofrecer a las parejas con infertilidad masculina no ha sido estudiado prospectivamente, la mayoría de los embarazos ocurrirán durante los primeros 3-6 ciclos de tratamiento. Estudios retro y prospectivos sugieren que IU en ciclos con EO controlada son más coste-efectivos comparándolos con los de FIV
Zeyneloglu 1998 (76)	Evaluar el beneficio de IU en combinación con superovulación con gonadotropinas comparándolo con coitos dirigidos (CD) y superovulación para infertilidad no explicada	Parejas con: <ul style="list-style-type: none"> Al menos 2 años de infertilidad Ovulación espontánea Trompas sanas (laparoscopia diagnóstica) Varón: al menos 2 muestras de semen normales Edad de la mujer: 22-42 años	IU + superovulación versus coitos dirigidos + superovulación Superovulación con gonadotropinas (FSH o hMG) Patología a estudio: <i>Infertilidad no explicada</i>	Medida de resultado: tasa de embarazo clínico (definido como detección de latido fetal por ultrasonidos) Tasas de embarazo: CD: 11,37% (49 embarazos en 431 ciclos), IU: 20,04% (110 embarazos en 431 ciclos) OR a favor de IU: 1,84% (95% CI: 1,30-2,62). Puntuación Breslow-Day fue 8,97 (df=6, P=0,18) OR en estudios individuales: 0,98-3,57 con 95% CI 0,22-43,01 Embarazos múltiples: OR 1,59 (95% CI: 0,39-6,14) Da información de costes en su institución	<ul style="list-style-type: none"> Las parejas tratadas por infertilidad no explicada pueden beneficiarse de IU + superovulación El empleo de IU con gonadotropinas podrá ayudar a estas parejas a evitar el estrés y el coste de procedimientos más invasivos Implicaciones para la investigación: como ninguno de los estudios incluidos fue puntuado bien en criterios de calidad, estaría justificado un ensayo prospectivo aleatorizado, de muestra grande.

REFERENCIA	OBJETIVO	PARTICIPANTES	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Hughes, 1997 (39) Incluidos 22 RCTs (12 de ellos incluidos en el metaanálisis de Cohlen y 5 en el de Zeyneloglu)	<ul style="list-style-type: none"> Evaluar efectividad de FSH + IUJ en comparación con FSH + CD en tto de infertilidad persistente Determinar los efectos independientes de FSH, IUJ, CC, factor masculino y endometriosis en la fecundabilidad 	<p>Parejas con infertilidad persistente (no explicada o factor masculino)</p> <p>No vienen establecidos los criterios, estudios a realizar para el diagnóstico</p>	<p>IUJ con o sin citrato de clomifeno y FSH comparado con citrato de clomifeno, FSH, IUJ o coitos dirigidos</p> <p>Infertilidad persistente (infertilidad no explicada y por factor masculino)</p>	<p>Resultados</p> <p>1) Resultados de los 8 ensayos comparando FSH/IUJ versus FSH/CD: común OR para embarazo por ciclo de tratamiento 2,37 (95% CI: 1.43-3.90; $p < 0.05$), sugiriendo una mejoría estadísticamente significativa con IUJ+ EO para infertilidad no explicada.</p> <p>Se realizó un análisis de sensibilidad excluyendo 2 ensayos de potencial metodología más débil: El revisado COR fue 2,56 (95% CI: 1.41-4.65; $p < 0.05$). De nuevo, no se anotó heterogeneidad estadísticamente significativa</p> <p>2) OR empleando regresión logística (22 RCTs, 6214 ciclos) mostraron que la probabilidad de embarazo fue aproximadamente 2 veces mayor con FSH: OR 2,35 (95% CI: 1.87-2.94) y casi 3 veces mayor con IUJ, OR 2,82 (95% CI: 2.18-3.66)</p> <p>Un diagnóstico de infertilidad masculina o endometriosis reducia la efectividad del tratamiento aprox 50%, OR 0.48 (95% CI: 0.37-0.61) y 0.45 (95% CI: 0.27-0.76) respectivamente</p>	<p>La IUJ asociada al empleo de FSH aumenta significativamente la fecundidad para infertilidad persistente (idiopática), pero el diagnóstico de infertilidad masculina o endometriosis reducen la efectividad del tratamiento aproximadamente un 50%</p> <p>Los autores de la revisión consideran que:</p> <ul style="list-style-type: none"> Deben realizarse futuros estudios de FSH/IUJ versus no tratamiento Los efectos secundarios requieren evaluación cuidadosa Son mejores estudios de diseño paralelo que cruzado (estos últimos pueden supervalorar la efectividad) <p>Comparaciones de estándar de estudios de alta y baja intensidad se requieren para evaluar el grado apropiado de estimulación ovárica para el máximo beneficio con mínimo riesgo y coste.</p>
Gallot-Lavallee, 1995 (25) Incluye RCTs, casos y controles, series de casos (en total 30)	<p>Comparar la efectividad de 2 tipos diferentes de estimulación ovárica (citrato de clomifeno y HMG) empleado antes de la inseminación artificial</p>	<p>Pacientes sometidos a IUJ con semen de pareja con o sin estimulación ovárica</p> <p>Patologías tratadas: factor masculino, femenino (cervical) o idiopático</p>	<p>IUJ empleando semen de pareja con estimulación ovárica con citrato de clomifeno (cc) o hMG</p>	<p>Las medidas de resultado estudiadas en esta revisión son tasa de embarazo por ciclo y por pareja.</p> <p>Tasa de embarazo por pareja para infertilidad masculina: No EO 0.14 (95% CI: 0.07-0.27) CC 0.14 (95% CI: 0.02-0.54) HMG 0.19 (95% CI: 0.02-0.69)</p> <p>Tasa de embarazo por pareja para infertilidad femenina (cervical): No EO: 0.39 (95% CI: 0.26-0.54) CC 0.07 (95% CI: 0.01-0.69) HMG 0.17 (95% CI: 0.02-0.69)</p> <p>Tasa de embarazo por pareja para infertilidad idiopática: No EO 0.17 (95% CI: 0.08-0.32) CC 0.18 (95% CI: 0.03-0.60) HMG 0.21 (95% CI: 0.04-0.63)</p> <p>Tasa de embarazo por ciclo para inf masculina: No EO 0.04 (95% CI: 0.03-0.06) CC 0.05 (95% CI: 0.02-0.12) HMG 0.12 (95% CI: 0.06-0.22)</p> <p>Tasas de embarazo por ciclo para infertilidad femenina (cervical): No EO 0.1 (95% CI: 0.08-0.13) CC 0.04 (95% CI: 0.01-0.13) HMG 0.26 (95% CI: 0.16-0.39)</p> <p>Tasa de embarazo por ciclo para infertilidad idiopática: No EO 0.05 (95% CI: 0.03-0.09) CC 0.11 (95% CI: 0.04-0.26) HMG 0.19 (95% CI: 0.09-0.35)</p>	<p>Existen dificultades para combinar estudios tan diversos como los incluidos en este metaanálisis.</p> <p>Teniendo en cuenta estos estudios, se lograron mejores resultados en cuanto a embarazo con el empleo de HMG, comparándolo con el empleo de citrato de clomifeno o no realización de estimulación ovárica.</p> <p>Los autores afirman que para lograr conclusiones firmes, sería necesario un ECA con adecuado poder estadístico que incorporara un grupo que no fuera sometido a estimulación ovárica.</p>

Ensayo clínico controlado y aleatorizado

REFERENCIA Y AÑO	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVOS	PARTICIPANTES	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Goverde, 2000 (30)	Ensayo clínico aleatorizado, prospectivo y paralelo	<ul style="list-style-type: none"> Estudiar la eficacia de IUU, tanto en ciclo espontáneo como en estimulado, comparándolo con FIV, para infertilidad masculina e infertilidad idiopática Realizar un análisis coste-efectividad de estos tratamientos 	<ul style="list-style-type: none"> Parejas afectadas por infertilidad idiopática al menos 3 años Parejas afectadas por infertilidad masculina al menos 1 año <p>Definición de infertilidad masculina: al menos en 3 de 5 análisis de semen el recuento total de espermatozoides móviles menor de 20 millones con motilidad progresiva en el eyaculado y resto de investigación normal</p> <p>Diagnóstico de infertilidad idiopática: No anomalías durante el estudio completo</p>	<p>Patología: infertilidad idiopática y masculina</p>	<p>Medidas de resultado de cada ciclo de tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> Embarazo con resultado de al menos 1 nacido vivo después del tratamiento. Tasa de embarazo calculado por ciclo comenzado y tasa de embarazo acumulativa después de finalizar el programa de tratamiento <p>(Tasa de embarazo espontáneo: número total de embarazos espontáneos con resultado de parto, dividido por el número total de meses de no tratamiento)</p> <ul style="list-style-type: none"> No embarazo después del tto Censores <p>Tasa de embarazo por ciclo: IUU solo (7,4%), IUU + EO (8,7%), FIV (12,2%) p. 0.09</p> <p>Tasa de embarazo espontáneo por ciclo: 2%</p> <p>Tasa acumulativa de embarazo no significativamente mayor para FIV que IUU, debido a que las parejas del grupo FIV más probable que abandonen el tratamiento antes del máximo de 6 ciclos: FIV 37 (42%), IUU + EO 14 (16%), IUU 13 (15%)</p> <p>La edad de la mujer es el único factor que influye en la posibilidad de éxito de la pareja.</p> <p>IUU es más coste-efectivo que FIV: el coste de 1 ciclo de tratamiento de FVI es 3.5 y 5 veces más caro</p> <p>Embarazos múltiples:</p> <ul style="list-style-type: none"> IUU + EO: 29% de embarazos viables (9 gemelos) IUU solo: 1 gemelos monogétopos (nacidos muertos) FIV: 21% de embarazos viables (1 trillizos, 6 gemelos) <p>S. de hiperestimulación ovárica:</p> <ul style="list-style-type: none"> IUU + EO: 2 mujeres FIV: 3 pacientes (severa) que precisó hospitalización 	<p>Conclusión de los autores:</p> <p>IUU tan efectivo como FIV, y la estimulación ovárica de los ciclos IUU no incrementa tasas de embarazo</p> <p>Comparación de sus resultados con otros estudios difícil por varios factores:</p> <ol style="list-style-type: none"> Empleo de censores que otros no emplean (incluyendo pacientes que abandonaron el tto, como una de las posibilidades de resultados de tto, porque en su opinión el pronóstico de concepción con técnicas de reproducción asistida depende no sólo de la tasa de embarazo por ciclo de un tto particular, sino también de la habilidad de la pareja para afrontar otro tto después de un fallo en un ciclo previo Como consecuencia de la tasa de censura menos parejas contribuyen al análisis de tasas de embarazo acumulativas para los 3 programas de tto, y esto afecta adversamente a la fuerza del estudio Al anotar tasas de embarazo tienen en cuenta sólo los que resultan en al menos 1 nacido vivo, y calculan la tasa de embarazo por ciclo empezado: muchos de los estudios expresan tasa de embarazo clínico por ciclo de tto realizado Sus protocolos difieren de la mayoría de los otros estudios <p>Edad de la mujer concluyente en la probabilidad de embarazo de cada uno de los 3 programas de tto</p> <p>NO encuentran diferencias en tasas de partos entre los grupos diagnósticos.</p> <p>En FIV resultados menos exitosos de los esperados, aunque no muchos estudios publicados de FIV en infertilidad idiopática o masculina (Crosignani y colaboradores; PR por ciclo en IVF en infertilidad idiopática: 28%, y en infertilidad masculina: 17,4%). En su estudio tasas de abandono mayores que IUU. La decisión de abandonar de la pareja: por factores emocionales, pronóstico, política de la clínica, etc.</p> <p>Tasas de embarazo por ciclo FIV comenzado permanece estable al aumentar el número de ciclo, quizás porque las fases de fertilización y embriogénesis temprana son susceptibles de factores como variaciones caract del semen, defectos de fertilización en pacientes con inf idiopática o masculina</p> <p>Las parejas con infertilidad idiopática o infertilidad masculina deben ser aconsejadas que IUU ofrece la misma probabilidad de embarazo exitoso que FIV, y es más coste-efectivo.</p> <p>IUU en ciclo espontáneo conlleva menos riesgos de salud que IUU después de estimulación ovárica media y por tanto es la primera opción de tto</p>

ICSI

Metaanálisis: Nivel de calidad 1

REFERENCIA/	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Van Rumsie, 2000 (73)	Metaanálisis de buena calidad metodológica de ensayos clínicos controlados y aleatorizados	Evaluar si la ICSI incrementa las tasas de fertilización y/o embarazo comparando con otras técnicas de fertilización	<p>10 ECAs criterio de inclusión: 8 comparan ICSI con FIV convencional, 1 ICSI con SUZI y 1 ICSI con FIV adicional.</p> <p><u>Parejas con semen normal</u> (concentración > 20 millones/ml, motilidad >50%, morfología > 14%); no diferencia en tasas de fertilización por oocito recuperado o tasas de embarazo entre ICSI y FIV convencional. En cuanto a tasa de fertilización por oocito inseminado, el ICSI mejores resultados que FIV.</p> <p><u>Parejas con semen borderline</u> (concentración 10-20 millones/ml, motilidad 30-50%, morfología 4-14% de formas normales); el ICSI resulta en mayores tasas de fertilización que la FIV.</p> <p><u>Parejas con semen muy pobre</u> (concentración < 10 millones/ml, motilidad < 30%, morfología <4% de formas normales); mejores resultados en tasas de fertilización con ICSI que con SUZI o FIV adicional (no se han identificado ECAs que comparen ICSI con FIV convencional)</p>	<p>La ICSI debería de recomendarse a las parejas con semen borderline.</p> <p>En parejas con semen normal, aunque puede haber un pequeño incremento en la tasa de fertilización por oocito inseminado, la FIV debe ser la primera opción por el coste adicional de la ICSI.</p> <p>Los casos con fallos previos de FIV, deberían considerar recurrir a ICSI en futuros intentos, debido a una menor proporción de fallos en la fertilización.</p>

Otros estudios de ICSI

INDICACIONES \ EFICACIA	AUTOR	AÑO PUBLICACION	DISEÑO	TASA FERTILIZACION	TASA IMPLANTACION	TASA EMBARAZO
Fallos de fertilizacion con fiv previo	Kastrop (43)	1999	Ensayo clinico aleatorizado	Con ff. ♂ 65% Sin ff. ♂ 65% Icsi 62,9%	< Con ff. ♂ (p<0,05)	< Con ff. ♂ (p<0,01)
	Tomas (69)	1998	Ensayo clinico no aleatorizado	(p<0,02) Insem. Alta concentracion 0%		
	Benadiva (9)	1999	Retrospectivo	En fallo fiv 68% Infertilidad por ff. ♂ 64%	22,6% N.s.	
Infertilidad por factores Masculinos severos	Vicdan (74)	1999	Ensayo clinico aleatorizado		Icsi en fallo fiv 14,2%	Icsi en fallo fiv 37,5%
	Ruiz (65)	1997	Prospectivo aleatorizado	Icsi 60,4% n.s.	Icsi con ff. ♂ 12%	Icsi con ff. ♂ 17,7%
	Pisarska (61)	1999	Ensayo clinico no aleatorizado	Fiv 54% Icsi 66% Fiv 48%		
	Van den bergh (71)	1999	Ensayo clinico no aleatorizado	Icsi 75% (p<0,01)		58,8%
	Shulman (67)	1999	Estudio retrospectivo	Fiv 27,8% Inmóviles 51% (p<0,02) Móviles 6,2%	Inmóviles 90% (p<0,02) Móviles 100%	Inmóviles 15,8% (p<0,02) Móviles 23,5%

INDICACIONES / EFICACIA	AUTOR	AÑO PUBLICACION	DISEÑO	TASA FERTILIZACION	TASA IMPLANTACION	TASA EMBARAZO
	Osawa (56)	1999	Ensayo clinico no aleatorizado	63,3%		27,8%
	Izard (41)	1999	Prospectivo			Excretora 32,1% Secretora 20%
Infertilidad por factores Masculinos moderados	Alboughar (1)	1996	Ensayo clinico aleatorizado	Icsi 59% p<0,001 Fiv 27,1%		
	Alboughar (3)	1995	Ensayo clinico aleatorizado	*Or combinado de los 4 estudios= 3,79 (ic 95% 2,97-4,85)		
	Calderon (12)	1995	Ensayo clinico aleatorizado			
	Clasen (13)	1996	Ensayo clinico aleatorizado			
Pacientes con baja rta. A estimulación gonadotropica	Moreno (51)	1999	Ensayo clinico aleatorizado	Fiv 70,2%		21,1%
Infertilidad por eyacuacion retrograda	Nikolietfos (52)	1999	Retrospectivo	Icsi 77,7%		17,3%
Infertilidad tubarica y nomozoospermia	Staessen (68)	1999	Ensayo clinico aleatorizado	Fiv 87,5% Icsi 96,4%	42 horas post inseminación mayor en icsi (p<0,001)	20%
	Alboughar (2)	1996	Ensayo clinico aleatorizado	Fiv 64,8% (p<0,05) Icsi 53,5%		N.S.

Anexos

ANEXO 1

PARÁMETROS DE NORMALIDAD DEL SEMEN (*)

Volumen	2.0 ml o más
pH	7.2-8.0
Concentración	20*10 ⁶ espermatozoides/ml o más
Concentración total	40*10 ⁶ espermatozoides por eyaculado o más
Motilidad	50% o más con motilidad progresiva (categorías a y b) o 25% o más con progresión rápida (categoría a)
Morfología	30% o más con morfología normal
Vitalidad	75% o más células vivas
Leucocitos	Menos de 1*10 ⁶ /mL
Test de Inmunobead	Menos del 20% de los espermatozoides con partículas adheridas
MAR test	Menos del 10% de los espermatozoides con partículas adheridas
α-Glucosidasa	20 mU o más por eyaculado
Zinc	2.4 μmol o más por eyaculado
Ácido cítrico	52 μmol o más por eyaculado
Fosfatasa ácida	200 U o más por eyaculado
Fructosa	13 μmol o más por eyaculado

(*) (Obtenido del libro de Remohi (63) y es el siguiente documento: “WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction” 3rd edition. Cambridge: Cambridge University Press)

ANEXO 2

ETIOLOGÍA DE LA INFERTILIDAD (64)

- **Infertilidad masculina**

Defectos seminales:

- Azoospermia: Ausencia de espermatozoides en el eyaculado. Objetivado en 2 seminogramas realizados en condiciones adecuadas.

Azoospermia secretora: Bloqueos en la maduración celular. En este grupo de pacientes hasta hace poco la única opción de tener descendencia era la adopción.

Azoospermia obstructiva: Estos pacientes tienen la espermatogénesis conservada. En caso de agenesia de conductos deferentes es recomendable el estudio de mutaciones genéticas por el riesgo asociado de fibrosis quística.

- Oligozoospermia: < 20 millones de espermatozoides en el eyaculado

Grave: < 10 millones espermatozoides/ml

Moderada: 10-20 millones espermatozoides/ml

La mayoría son de origen idiopático, y se suele asociar a alteraciones de la calidad seminal, como astenozoospermia y teratozoospermia.

- Astenozoospermia: Baja concentración de espermatozoides con motilidad progresiva: < 50% a + b.

Los espermatozoides tienen 4 grados de movimiento:

Grado a: Motilidad progresiva rápida

Grado b: Movimiento lento

Grado c: Motilidad no progresiva

Grado d: Espermatozoides inmóviles

Normalidad: 50% o más con motilidad progresiva (categorías a y b) o 25% o más con progresión rápida (categoría a)

- Teratozoospermia: Consiste en una alteración de la morfología espermática. La forma pura es poco frecuente, ya que se suele asociar con oligozoospermia y astenozoospermia.

Incapacidad para depositar el semen en vagina (impotencia....)

- **Infertilidad femenina**
 - **Defecto tubárico**
 - **Defecto en la ovulación**
 - **Endometriosis**
 - **Malformaciones uterinas**

- **Infertilidad no explicada o idiopática:** Es un diagnóstico por exclusión.
- **Infertilidad mixta**

ANEXO 3

REPRODUCCIÓN ASISTIDA EN EL S.N.S

(Encuesta para informe solicitado por el Ministerio de Sanidad y Consumo)

Comunidad Autónoma

Sistema Sanitario Autonómico

Territorio del Insalud

Respuesta: SI/NO

RECURSOS TÉCNICOS	SISTEMA PÚBLICO	ASISTENCIA PRIVADA	FINANCIACIÓN PÚBLICA EN AS. PRIVADA	REQUISITOS ESTABLECIDOS*
Inseminación Artificial Conyugal (IAC)				
Inseminación Artificial de Donante (IAD)				
Fecundación In Vitro (FIV-TE)				
Microinyección espermática (ICSI)				
Banco de semen				
Semen fraccionado				
Programa de donación de ovocitos				
Congelación de embriones				
Microaspiración espermática testicular				
Cocultivo				
Diagnóstico genético preimplantatorio				

En caso de respuesta afirmativa, se ruega adjuntar detalles (o copia) de lo siguiente:

- Estudios que se realizan antes de iniciar el tratamiento
- Criterios de inclusión y de exclusión
- Criterios para la indicación o financiación de las diferentes técnicas, según casos
- Criterios de manejo de las listas de espera (nº ciclos, nº de embarazos, nº de hijos...)
- Requisitos de los centros para la acreditación o la concertación

Tabla 1: Centros de Reproducción Humana Asistida en España

Comunidad Autónoma	Centros Públicos	Centros privados
Andalucía	5	18
Aragón	1	13
Asturias	1	1
Baleares	2	5
Canarias	1	3
Cantabria	1	1
Castilla-La Mancha	1	3
Castilla-León	2	6
Cataluña	1	18
Comunidad Valenciana	2	7
Extremadura	0	1
Galicia	2	4
Madrid	7	19
Murcia	0	3
Navarra	0	4
País Vasco	1	8
La Rioja	1	1
Ceuta	0	0
Melilla	0	0
Total	28	115

Fuente: Centros de Reproducción Humana Asistida en España. Ministerio de Sanidad y Consumo.

Septiembre de 2000.

Tabla 2: Centros acreditados para FIV

Comunidad Autónoma	Centros Públicos	Centros privados
Andalucía	3	13
Aragón	1	2
Asturias	1	1
Baleares	0	4
Canarias	1	2
Cantabria	0	1
Castilla-La Mancha	0	1
Castilla-León	1	4
Cataluña	1	12
Comunidad Valenciana	2	6
Extremadura	0	1
Galicia	1	3
Madrid	4	9
Murcia	0	2
Navarra	0	1
País Vasco	1	8
La Rioja	1	0
Ceuta	0	0
Melilla	0	0
Total	17	70

Fuente: Centros de Reproducción Humana Asistida en España . Ministerio de Sanidad y Consumo.

Septiembre de 2000.

Tabla 3: Centros de Reproducción Humana Asistida (Distribución por Comunidades Autónomas)

CC.AA	Total	FIV	Banco de semen y laboratorio	IA	Otros
Andalucía	23	16	6	18	11
Aragón	14	3	1	14	0
Asturias	2	2	1	2	1
Baleares	7	4	0	7	7
Canarias	4	3	1	4	0
Cantabria	2	1	0	2	2
Castilla-La Mancha	4	1	0	3	1
Castilla-León	8	5	5	8	0
Cataluña	19	13	8	14	16
C. Valenciana	9	8	5	9	1
Extremadura	1	1	0	0	1
Galicia	6	4	0	5	6
Madrid	26	13	8	25	12
Murcia	3	2	2	2	0
Navarra	4	1	1	4	1
País Vasco	9	9	6	9	3
La Rioja	2	1	1	2	0
Ceuta	0	0	0	0	0
Melilla	0	0	0	0	0
TOTAL	143	87	45	128	62

Fuente: Centros de Reproducción Humana Asistida en España. Ministerio de Sanidad y Consumo Septiembre de 2000.