



UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

Facultad de Medicina

Departamento de Obstetricia y Ginecología

**INFLUENCIA DEL APOYO DE LA FASE
LÚTEA CON PROGESTERONA EN CICLOS
ESTIMULADOS DE INSEMINACIÓN
INTRAUTERINA**

TESIS DOCTORAL

M^a INMACULADA ROMERO NIETO

Córdoba, 2014

TITULO: *Influencia del apoyo en la fase lútea con progesterona en ciclos estimulados de inseminación intrauterina*

AUTOR: *M^a Inmaculada Romero Nieto*

© Edita: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Córdoba. 2014
Campus de Rabanales
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A
14071 Córdoba

www.uco.es/publicaciones
publicaciones@uco.es

Influencia del apoyo de la fase lútea con progesterona en ciclos estimulados de Inseminación Intrauterina

M^a Inmaculada Romero Nieto

Lugar de presentación:

Facultad de Medicina de Córdoba

Lugar de Investigación:

Unidad de Reproducción del Hospital Universitario Reina Sofía (Unidad de Gestión
Clínica de la Mujer)

Directores:

José Eduardo Arjona Berral

M^a Carmen Muñoz Villanueva

Fecha de presentación:

Mayo 2014



TÍTULO DE LA TESIS: Influencia del apoyo de la fase lútea con progesterona en ciclos estimulados de Inseminación Intrauterina

DOCTORANDO/A: M^a Inmaculada Romero Nieto

INFORME RAZONADO DEL/DE LOS DIRECTOR/ES DE LA TESIS

(se hará mención a la evolución y desarrollo de la tesis, así como a trabajos y publicaciones derivados de la misma).

La tesis realizada es un trabajo original en el que se intenta establecer si el apoyo de la fase lútea con progesterona mejora el resultado en cuanto a la tasa de embarazos. La introducción está bien documentada y aborda los aspectos más relevantes del tema tratado

Metodología: Los 2 grupos escogidos con y sin apoyo fase lútea son homogéneos y con un número de casos adecuados para alcanzar los objetivos propuestos. El protocolo de estimulación y apoyo lúteo está claramente definido.

Los resultados están claramente expuestos, con gráficas y tablas que facilitan la comprensión de los resultados.

La discusión es breve, pero bien documentada y se ocupa de comparar los resultados de este trabajo, con los resultados obtenidos por otros autores. En nuestro trabajo "no hay diferencias en cuanto a resultados con o sin apoyo de la fase lútea".

Las conclusiones son claras y se relacionan con los resultados obtenidos, de su lectura se obtiene una idea clara de los mismos

Esta tesis ha originado una publicación titulada: Luteal phase support with progesterone in intrauterine insemination: a prospective randomized study, publicado en la revista Gynecological Endocrinology en marzo de 2014

Por todo ello, se autoriza la presentación de la tesis doctoral.

Córdoba, 3 de Abril de 2014

Firma del/de los director/es


Fdo.: José Q. Arjona Bermejo


Fdo.: M.ª Carmen Muñoz Villanueva

A Julia y a Juan,

Agradecimientos

En primer lugar, mi agradecimiento al Doctor José E. Arjona Berral, por su colaboración y ayuda en la finalización de este proyecto. Y a la Doctora María Carmen Muñoz Villanueva, que me ha ayudado al impulso de este trabajo.

A todos los compañeros de la Unidad de Reproducción, enfermería, personal del laboratorio de Andrología, secretaria y, sobre todo, ginecólogos, por su colaboración gracias a su esfuerzo diario durante éstos años.

A los compañeros de las guardias, por su paciencia y ayuda en determinados momentos.

A mi hija Julia, por el tiempo que le he dejado de dedicar durante estos últimos meses, y a sus abuelas, por su apoyo.

Y, como no, al Doctor Juan Lorente, por su ayuda desinteresada, por su infinita paciencia, por la cantidad de horas de trabajo, por lo mucho que me ha enseñado. Responsable de mi interés por el tema de la Reproducción Asistida. Sin ninguna duda, imprescindible en este proyecto.

ÍNDICE	<u>Pág.</u>
I. INTRODUCCIÓN	3
1. Definiciones	4
2. Epidemiología	5
3. Etiología	7
4. Factores que influyen en la esterilidad	8
5. Estudio de la pareja estéril	11
6. Inseminación Intrauterina	18
II. ESTADO ACTUAL DEL TEMA Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	21
1. Implantación embrionaria y fase lútea	22
2. Apoyo de la fase lútea en Reproducción Asistida	23
3. Estudios previos sobre el apoyo de la fase lútea en Inseminación Intrauterina	25
III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	27
IV. METODOLOGÍA	29
1. Pacientes	30
2. Diseño epidemiológico y cálculo del tamaño muestral	33
3. Materiales e instalaciones	35
4. Método de trabajo e Intervenciones	37
5. Definición operativa de variables	40
6. Análisis estadístico	43
7. Soporte informático y bibliográfico	44
8. Comité de Ética de la Investigación	45

V. RESULTADOS	46
1. Descripción de la muestra	47
2. Análisis comparativo entre los grupos de estudio	53
3. Estudio de subgrupos:	
3.1. Tasa de parto con recién nacido vivo	59
3.2. Tasa de gestación clínica	63
VI. DISCUSIÓN	67
VII. CONCLUSIONES	79
VIII. ANEXOS	81
A. Hoja de recogida de datos	82
B. CI para IIU	83
C. CI de entrada en el estudio	90
D. Información general de la Progesterona	91
E. Tabla de variables	92
F. Comité de Ética de la Investigación (CEI)	93
G. Tablas de otros autores	94
IX. ÍNDICE DE TABLAS	99
X. ÍNDICE DE FIGURAS	108
XI. GLOSARIO DE ABREVIATURAS	114
XII. BIBLIOGRAFÍA	117

I. INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

1. Definiciones

La *infertilidad* se define como la incapacidad de completar un embarazo después de un tiempo razonable de relaciones sexuales sin medidas anticonceptivas^{1,2}. Los términos esterilidad e infertilidad en ocasiones se utilizan indistintamente aunque son situaciones clínicas distintas. En nuestra literatura, la definición de *infertilidad* hace referencia a la situación en la cual se desarrolla un embarazo, pero es interrumpido durante su evolución, mientras que la palabra *esterilidad* se refiere a la incapacidad para la concepción natural. Sin embargo, en la literatura inglesa, la definición de infertilidad hace referencia a la incapacidad de una pareja de lograr un embarazo, englobando la definición de esterilidad (imposibilidad de que la mujer conciba mediante los medios naturales), subfertilidad (a pesar de existir posibilidades, el embarazo no ocurre) e infertilidad (cuando se produce embarazo pero sin la consecución de un recién nacido vivo).

La OMS y la ESHRE consideran como “tiempo razonable” un plazo mínimo de dos años para lograr la gestación, pero no existen límites estrictos para comenzar el estudio de una pareja estéril. En la práctica clínica, la mayoría de los médicos inician el estudio básico en una pareja estéril que ha pasado un año intentando gestación sin lograrlo³. La definición de *esterilidad* no tiene en cuenta el impacto de la edad de la mujer sobre la fertilidad, y así, en mujeres mayores de 39 años, se aconseja comenzar el estudio tras seis meses de intentos fallidos.

El SAS, en su Guía de Reproducción Humana Asistida^{4,5} define la esterilidad como la incapacidad para tener un hijo vivo en una pareja que no toma medidas anticonceptivas, y es sexualmente activa, durante un periodo de al menos un año.

2. Epidemiología

En el ser humano es difícil definir, en la actualidad, la capacidad reproductiva natural debido a diversos factores medioambientales y sociales como el retraso en la búsqueda de descendencia por parte de las parejas jóvenes (el porcentaje de mujeres que tienen su primer hijo con menos de 30 años ha bajado significativamente en la última década, mientras que el 20% de las mujeres inician la búsqueda de descendencia después de los 35 años)⁶, el aumento del uso de anticonceptivos y de las interrupciones voluntarias de la gestación, la incorporación de la mujer al mundo laboral, y la situación económica. También hay que mencionar que el factor masculino está aumentando, existen diversas publicaciones que señalan un deterioro del seminograma comparado con el que tenían los hombres hace 30 años⁷. Debido a todos estos factores, en los últimos años se ha producido un incremento en la demanda en las unidades de salud reproductiva.

Debido a todo esto, es difícil establecer la verdadera prevalencia de la esterilidad. Orientativamente, una pareja sana en edad fértil tiene entre un 20 y un 30% de posibilidades de gestación en cada ciclo ovulatorio, manteniendo relaciones sexuales de forma regular y en ausencia de medidas anticonceptivas⁸. El 80-85% de la población general concibe a lo largo del primer año de mantener relaciones sexuales regulares, de hecho, el 60% de la población podría quedar gestante en 6 meses; y un 90% lo hará en 18-24 meses. Por tanto, se estima que el porcentaje de parejas estériles en los países occidentales corresponde a un 10-20% de la población, aunque esta cifra es orientativa, ya que no tiene en cuenta la esterilidad voluntaria, las parejas estériles que no solicitan asistencia médica, las parejas estériles que han conseguido gestación tras tratamiento de esterilidad⁹.

Según la práctica clínica habitual, una pareja que tras un año de relaciones sexuales regulares sin protección no consigue gestación, debería consultar en una Unidad de Reproducción. Éste periodo puede reducirse en parejas con unas determinadas características, como son:

- mujeres con edad mayor de 35-38 años, ya que las probabilidades de lograr gestación de forma natural son menores¹⁰
- mujeres con trastornos funcionales como ciclos irregulares o en amenorrea secundaria
- parejas con antecedentes de patología anatómica (como patología tuboovárica en mujeres o enfermedades de transmisión sexual y/o patología genital en varones) o tras cirugía previa (pélvica en mujeres o urogenital en varones)
- parejas con dos o más abortos previos
- parejas con enfermedades genéticas
- parejas sometidas a procesos de esterilización (vasectomía o ligadura tubárica)

Cada vez existe un mayor número de parejas estériles que consultan, pero no se debe a un aumento de la patología causante, si no, al retraso de la edad en la que se comienza a buscar el primer embarazo, a unos ingresos superiores y a disponer de recursos terapéuticos más eficaces y mejor considerados socialmente.

Aún así, el número de parejas que consultan por esterilidad es muy inferior al de parejas estériles que realmente existe, y se calcula que un 25-50% de las parejas estériles no consultan.

3. Etiología

Existe gran heterogeneidad en la frecuencia de las diferentes causas de esterilidad, según los criterios de inclusión, las pruebas diagnósticas realizadas y el criterio diagnóstico utilizado, pero podríamos clasificarlas como: *causa femenina*, aproximadamente en el 30% de los casos; *causa masculina*, en otro 30%; *causa mixta* (combinan factores masculinos y femeninos), en el 20-30% de los casos; o de *origen desconocido (EOD)*, en el 10-20% de las parejas estériles, es decir, aquellas parejas en las cuales todas las pruebas para el estudio de esterilidad son normales sin que se encuentre actualmente la causa de su problema^{11,12}. En la mayoría de los casos no hay un único factor etiológico, lo más frecuente es que los factores sean varios.

La OMS¹³ clasifica las diferentes causas de esterilidad de origen femenino como: factor tubárico, en un 30% de los casos; trastornos de la ovulación, en un 30%; endometriosis, en un 5% y sin causa demostrable en un 35%.

La etiología de la esterilidad masculina puede ser anatómica, hormonal, etc., pero en la práctica clínica lo importante es conocer la repercusión que dicha etiología tiene sobre la calidad seminal del varón. Ésto nos ayuda a simplificar las indicaciones de la técnica de reproducción asistida que se va a utilizar sobre la pareja estéril en estudio.

En resumen, podemos decir que la clasificación etiológica actualmente se basa más en el pronóstico que van a tener las técnicas de reproducción asistida en estas parejas, que en conocer la causa anatómica o funcional de los trastornos que repercuten en la esterilidad de dichas parejas.

4. Factores que influyen en la esterilidad

Independientemente de la causa que origine la esterilidad, existen factores generales que influyen de manera importante o decisiva sobre las posibilidades de éxito de las técnicas de reproducción¹⁴. Los principales factores son:

- Edad de la mujer: es el principal factor pronóstico en reproducción. La esterilidad aumenta a medida que la edad avanza, ya que la cantidad y calidad de los óvulos disminuye. Una mujer a los 35 años tiene la mitad de posibilidades de embarazo que a los 20 años, y cuando se acerca a los 40 años, dichas posibilidades se reducen marcadamente. El potencial reproductivo de la mujer declina particularmente a partir de los 35-37 años, así, la fecundabilidad de una mujer disminuye de un 8% a los 35 años, a un 3% a los 38 años¹⁵. La edad también influye en los protocolos de inducción, con tasas elevadas de cancelación por baja respuesta (niveles basales de FSH elevada se asocian a peor reserva ovárica), niveles de estradiol más altos (peor respuesta ovulatoria) y menores tasas de embarazo por cada ciclo inducido. Además, el embarazo a edades tardías conlleva más riesgos de aborto (14% en mujeres menores de 35 años y 25% en aquellas de 38-40 años), de fetos con alteraciones cromosómicas (el porcentaje de ovocitos con aneuploidías aumenta conforme avanza la edad de la mujer, llegando incluso al 80% en mujeres a partir de 40 años) y de algunas enfermedades asociadas al embarazo (hipertensión, diabetes gestacional)^{16,17}
- Peso corporal: los cambios bruscos en el peso corporal pueden afectar a la fertilidad, tanto por defecto como por exceso¹⁸. Una mujer con peso inadecuado por exceso (especialmente con IMC > 34 kg/m²) presenta unas alteraciones endocrinas y metabólicas que disminuyen las posibilidades de

conseguir un embarazo (hiperandrogenismo, hiperinsulinemia, anovulación), además de mayores posibilidades de aborto y de complicaciones en el embarazo y parto (HTA y preclampsia, diabetes gestacional, tromboembolismo)^{19,20}. Una pérdida relativa de peso (aún sin llegar a conseguir el peso ideal) suele mejorar las posibilidades de éxito. En caso de sobrepeso ($IMC > 29 \text{ kg/m}^2$) se recomienda dieta de adelgazamiento incluso en mujeres normoovuladoras. Un $IMC < 19 \text{ kg/m}^2$ se asocia con alteraciones menstruales y anovulación debido a una alteración en el control pituitario de la secreción de las gonadotropinas. En estas pacientes se recomienda incremento de peso²¹.

- Estilo de vida: el consumo de alcohol en exceso, de tabaco, café o de otras drogas puede ser causa de disminución de la fertilidad, ya que afectan a la producción de esteroides sexuales, la ovulación y la implantación embrionaria, producen alteraciones en la calidad seminal y aumentan el riesgo de aborto²²; además del efecto negativo sobre el embrión y el feto (prematuridad, bajo peso al nacer, muerte fetal). También es muy importante la frecuencia del coito no sólo su número, por este motivo se recomienda mantener relaciones sexuales cada 2 ó 3 días para alcanzar una óptima eficacia reproductiva. Otros factores que pueden influir sobre la fertilidad son el estrés psicológico (produce oligomenorrea y anovulación debido a alteración del eje hipotálamo-hipófiso-ovario), los trastornos del ritmo vigilia-sueño y el sedentarismo, y las condiciones de trabajo impropias (como la radiación o temperaturas demasiado altas).

- Estado hormonal: algunas mujeres comienzan a disminuir su fertilidad antes de la edad esperada, ya sea por genética, cirugía del ovario o por algunas enfermedades (endometriosis, etc).

5. Estudio de la pareja estéril

La esterilidad es un problema de la pareja y no sólo de uno de los miembros, por eso es necesario que ambos colaboren en el estudio y tratamiento. El estudio básico de la pareja estéril debe ser simultáneo y sencillo. El factor masculino contribuye aproximadamente en la mitad de las parejas, por lo tanto, se debe iniciar muy precozmente la evaluación del varón, y debe ser tan importante y exhaustiva como en la mujer. Los tres objetivos diagnósticos imprescindibles son: confirmar la existencia de ovulación, la permeabilidad tubárica y la presencia de una proporción de espermatozoides morfológica y funcionalmente normales^{23, 24}. Por tanto, el estudio básico de esterilidad se basa en estos tres pilares principales, sin importar demasiado cuál sea la etiología exacta de la esterilidad. Así, por ejemplo, es importante saber si una paciente ovula periódicamente, sin importarnos demasiado si la causa de su anovulación es por obesidad o fallo ovárico precoz; si la causa de la obstrucción tubárica es por una infección previa por Chlamydia o por una salpinguectomía; o si la causa de una azoospermia es secretora u obstructiva.

El estudio de la infertilidad en el varón lo debe realizar un urólogo/ andrólogo, con el fin de mejorar la calidad seminal para el tratamiento de reproducción asistida, aconsejar sobre las posibilidades de fertilidad tanto de manera natural como en reproducción asistida y diagnosticar patologías graves que afecten a la salud en general del varón en estudio.

En la primera visita se debe realizar siempre como estudio básico:

- **Anámnesis:** edad, historia menstrual (edad de la menarquia, fórmula menstrual, presencia de hemorragias intermenstruales o dismenorrea),

tiempo de infertilidad, antecedentes médicos (enfermedad inflamatoria pélvica, enfermedades de transmisión sexual, parotiditis o prostatitis, malformaciones genitourinarias como criptorquidia, enfermedades crónicas como diabetes, endocrinopatías, fibrosis quística), antecedentes quirúrgicos (cirugía abdominal, pélvica o inguinal), antecedentes familiares (posibles trastornos hereditarios), medicación habitual o pasada (quimioterápicos, citotóxicos), alergias medicamentosas conocidas, ocupación laboral y exposición a factores ambientales, hábitos de vida (consumo de alcohol, tabaco u otras drogas, uso habitual de bicicleta o moto, exposición continuada a fuentes de calor), características de las relaciones sexuales (frecuencia, días del ciclo en el que lo realizan, presencia de dispareunia, disfunción eréctil o eyaculación precoz).

- Exploración física: general (IMC, fenotipo, desarrollo de caracteres sexuales secundarios, signos de hiperandrogenismo, signos de endocrinopatía), exploración mamaria, abdomino-pélvica y ginecológica (incluyendo citología cérvico-vaginal). Además de una analítica básica con hemograma, coagulación, bioquímica, sistemático de orina y serologías (sífilis, rubeola, toxoplasmosis, hepatitis B y C, y VIH).
- Ecografía transvaginal: Debe realizarse de forma sistemática en todas las pacientes. Permite identificar la presencia de patología cervical, uterina (malformaciones como el útero doble o el septo uterino, presencia de miomas o pólipos endometriales que deformen u ocupen la cavidad uterina), trompas (presencia de hidrosálpinx o piosálpinx, aunque no permite evaluar su función), ovarios (quistes funcionales, endometriomas, ovario poliquístico). Permite valorar la reserva ovárica gracias al recuento

de folículos antrales. Y también permite el control de la estimulación ovárica, la determinación del momento de la inducción de la ovulación, y favorece la punción folicular, la transferencia embrionaria y el pronóstico de la implantación.

Los tres pilares básicos que forman el estudio de la pareja estéril, además del estudio básico ya mencionado, son los siguientes:

Confirmar la existencia de ovulación/ Valoración de la reserva ovárica

En la práctica clínica se asume que una mujer de entre 26-35 años que tiene **ciclos regulares**, en un 97% de los casos tiene una correcta ovulación. Existen otros métodos para evaluar la existencia de ovulación, sobre todo en mujeres con ciclos irregulares, como la **determinación de progesterona plasmática en el día 20-22** del ciclo (niveles < 10ng/mL hacen sospechar de insuficiencia del cuerpo lúteo, y <3ng/dL, anovulación), pero sólo es capaz de diagnosticar si ha habido ovulación en ese mismo ciclo.

Para determinar la reserva ovárica en una mujer, es decir, el número de folículos primordiales existentes, existen varios métodos:

- **Determinación hormonal de FSH y Estradiol el 2º-3º día del ciclo:** permiten predecir la respuesta ovárica a la estimulación con gonadotropinas. Un nivel de FSH >10-12UI/L y un nivel de estradiol > 60-65pg/mL sugieren reserva ovárica reducida. Un nivel de FSH > 20 UI/L sugiere fallo ovárico oculto.

- **Recuento de los folículos antrales:** se realiza mediante ecografía durante la fase folicular precoz. Un recuento inferior a 6 folículos, contando los dos ovarios, se relaciona con baja respuesta a la estimulación ovárica.²⁵
- **Determinación de Hormona Antimülleriana (AMH):** producida por las células de la granulosa de los folículos antrales y preantrales. Predice tanto la baja respuesta como la hiperrespuesta, y permite ajustar la dosis de medicación para la estimulación ovárica. Aunque es una técnica costosa y los sistemas de medición y los puntos de corte no están estandarizados.²⁶

Confirmar la permeabilidad tubárica

- **Histerosalpingografía:** consiste en la introducción de un contraste radiopaco a través del canal cervical que rellena la cavidad uterina y las trompas y cae a peritoneo, bajo control radiográfico. Permite diagnosticar la presencia de malformaciones de la cavidad uterina, sinequias, miomas o pólipos endometriales, hidrosálpinx. Es el método de elección para descartar la presencia de obstrucciones distales o proximales de las trompas, con una sensibilidad del 93%.²⁷ Está indicado realizarla en caso de seminograma normal o con patología leve (concentración de espermatozoides > 3 millones/mL tras capacitación espermática).

- **Histerosonosalpingografía:** consiste en la introducción en la cavidad uterina de suero fisiológico a través del canal cervical, y valorar cavidad uterina y trompas mediante ecografía. Completa el diagnóstico de la patología intracavitaria.²⁸

- **Laparoscopia:** permite ver el estado del peritoneo, la presencia de adherencias o focos de endometriosis, las características externas de las trompas y los ovarios. Sólo está indicada para confirmar casos dudosos, y además, permite el tratamiento

de dichas lesiones. La cromopertubación (introducción de contraste coloreado con azul de metileno a través de cérvix y que repleciona las trompas y cae en la cavidad peritoneal) permite el diagnóstico de hidrosálpinx u obstrucciones de las trompas. Es la técnica diagnóstica más sensible y específica para el diagnóstico de la permeabilidad tubárica.

- **Histeroscopia:** visualización del canal cervical y la cavidad uterina mediante la introducción transcervical de un sistema óptico y la distensión de la cavidad con suero fisiológico. Permite diagnosticar, y además tratar, la presencia de miomas intracavitarios, pólipos endometriales, sinequias, septos u otras alteraciones de los ostia tubáricos. No permite la visualización directa de la luz de las trompas.

Confirmar la presencia de una proporción suficiente de espermatozoides morfológica y funcionalmente normales

Supone el estudio básico del factor masculino. La muestra para el **seminograma** se debe tomar a través de masturbación, después de tres días de abstinencia, entre 30 minutos y una hora antes del estudio, depositarla en un frasco de boca ancha estéril. En el seminograma se estudian diferentes parámetros: aspecto, color, licuefacción, viscosidad, pH, volumen, concentración espermática, recuento total de espermatozoides, movilidad y morfología (importantes cuando el recuento espermático es bajo), vitalidad espermática, presencia de leucocitos y recuperación de espermatozoides móviles tras capacitación espermática. Si el resultado es anormal, se recomienda repetir el estudio en unas semanas.

Los parámetros de normalidad del semen según la OMS se presentan en la siguiente tabla.^{29,30}

Parámetros	Valor normal 1999 (2010)	Anomalía
Volumen	≥2mL (≥1,5mL)	Aspermia: ausencia de eyaculado Hipospermia: <2mL
Viscosidad	≤2cm	
Licuefacción	Completa	
Color	Nacarado	
pH	7,2-7,8 (≥7,2)	
Concentración	≥20 (≥15) millones spz/mL	Oligozoospermia
Nº spz por eyaculado	≥40(≥39)millones spz	
Movilidad	≥50% (≥32%) de los spz con movilidad a+b, o bien ≥ 25% con motilidad a	Astenozoospermia
Morfología	≥ 15% (≥4%)	Teratozoospermia
Vitalidad	≥75% (≥58%) de formas no teñidas ¹	Necrozoospermia
MAR o IBT test (detecta Ac antispz)	≥ 50% de spz móviles no unidos a esferas ²	Factor masculino inmunológico

Spz: espermatozoides; MAR: mixed agglutination reaction test ; IBT: inmunobead test ; Ac: anticuerpos

motilidad a: móviles progresivos rápidos; motilidad b: móviles progresivos lentos

¹: si la célula está muerta absorbe el colorante eosina-nigrosina

²: cuando más del 50% de los spz móviles llevan adheridas partículas, debe considerarse el factor inmunológico

Lo más frecuente es la combinación de anomalías en el recuento, morfología y movilidad. Si un varón presenta azoospermia, habrá que realizar otros estudios para completar el diagnóstico, como estudios genéticos (cariotipo, microdelecciones del cromosoma Y, mutaciones de fibrosis quística) o incluso biopsia testicular (para confirmar si la azoospermia es secretora, obstructiva o mixta).

Según el resultado del seminograma se orienta a la pareja hacia la técnica de reproducción asistida más adecuada a la que son candidatos, ya sea simple como inducción de la ovulación y/o inseminación intrauterina (IIU), o más compleja como fecundación in vitro (FIV) o inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). Y en los casos dudosos, se puede repetir el seminograma con un **recuento de espermatozoides móviles tras capacitación (REM)**. Ésta consiste en valorar los parámetros seminales tras someter al semen a un proceso de capacitación, consiguiendo un mayor número de espermatozoides móviles a partir de la muestra original en algunos casos.

Por tanto, el estudio de esterilidad de la pareja se realiza para encontrar los posibles factores causantes de la esterilidad y que son importantes para el pronóstico reproductivo, y si son modificables. No se recomienda demorar el estudio con pruebas innecesarias²³. Así, el estudio básico consta de anámnesis, exploración física, ecografía ginecológica y seminograma. Según esto, se puede orientar a la pareja hacia la técnica de reproducción asistida a la que van a ser sometidos, realizando histerosalpingografía si se va a realizar inducción de la ovulación y/o IIU, cirugía previa si fuera necesario (histeroscopia, laparoscopia) o directamente realizando FIV o ICSI si REM <5 millones de espermatozoides móviles progresivos totales.

6. Inseminación Intrauterina

La IUI consiste en el depósito de espermatozoides en el tracto genital de la mujer, en su período ovulatorio, de una forma no natural, con el objetivo de lograr una gestación. Es una técnica sencilla que proporciona una tasa de gestación acumulada relativamente elevada, aproximadamente 10-20%, pero, para ello, debemos ser muy estrictos en los criterios de selección de los pacientes, como por ejemplo, confirmar la permeabilidad tubárica (uni o bilateral) y la presencia de REM >5 millones/mL tras capacitación espermática. Otros factores importantes que influyen en el resultado son: la edad de la paciente (se recomienda como límite los 38 años), la reserva ovárica y el tiempo de esterilidad.^{31,32}

Indicaciones de IUI

- oligoastenoteratozoospermia leve (REM >5 millones/mL)
- incapacidad para depositar el semen en la vagina (eyaculación precoz, hipospadias, eyaculación retrógrada)
- disfunciones ovulatorias (anovulación, insuficiencia del cuerpo lúteo, ovarios poliquísticos, alteraciones de la fase folicular)
- endometriosis grado I-II de la Sociedad Americana de Fertilidad³³
- esterilidad de origen desconocido
- aquellas situaciones en las que sea necesario usar semen de donante: factor masculino grave (azoospermia con biopsia testicular negativa o si el varón no quiere someterse a biopsia), enfermedades genéticas en el varón o embriones anormales mediante diagnóstico preimplantacional con estudio del varón patológico sin causa femenina, enfermedades de transmisión sexual con

lavados positivos repetidos, mujeres sin pareja masculina, fallo reiterado de FIV de origen masculino sin factor femenino.

Técnica

La técnica de la IIU comprende las siguientes etapas:

- Estimulación ovárica controlada: consiste en el desarrollo de varios folículos ováricos mediante estimulación con clomifeno o gonadotropinas, con control ecográfico seriado, y hasta la obtención de al menos un folículo dominante de 18mm de diámetro (se recomienda entre 2 y 4 folículos, dependiendo del autor)
- Inducción de la ovulación: mediante la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG) cuando se observa al menos un folículo dominante.
- Obtención y preparación del semen: mediante masturbación y tras someter la muestra a capacitación espermática (separa los espermatozoides móviles de los inmóviles). Se define Inseminación Artificial Conyugal (IAC) cuando el semen utilizado es el de la pareja o Inseminación Artificial de Donante (IAD) cuando se realiza con semen de un banco de donaciones.
- Técnica de la inseminación: depositación del semen capacitado, bajo control ecográfico, mediante una cánula estéril, intravaginal (la más usada), intracervical o intrauterina, a las 24-36h de la administración de la hCG
- Apoyo de la fase lútea: la mayoría de los autores recomiendan el uso de progesterona vía vaginal, comenzando la noche después de la inseminación y hasta las 10-12 semanas de gestación (éste es el tema en discusión en nuestro estudio).

Número de ciclos recomendados

La mayoría de los grupos recomiendan realizar al menos cuatro ciclos de IIU, ya que el 92% de las gestaciones se producen en los primeros cuatro ciclos³⁴. Si tras cuatro ciclos de IIU no se consigue gestación, la pareja pasa a tratamiento de FIV/ICSI.

Complicaciones

La IIU es una técnica muy segura, pero no obstante, tiene sus posibles complicaciones:

- Hiperestimulación ovárica: es prácticamente imposible debido a la monitorización ecográfica de la estimulación ovárica y a que se usan bajas dosis de gonadotropinas. Si hay riesgo, se puede cancelar el ciclo o reconvertir en un ciclo de FIV.
- Embarazo múltiple: en los distintos estudios varía entre el 12 y el 30% (dependiendo del autor); es más frecuente en mujeres jóvenes, con más de cuatro ó cinco folículos mayores de 16mm y/o inseminadas con muestras de semen con más de 30 millones de espermatozoides. Para evitarlo, se deben utilizar pautas de estimulación suave en los casos de buen pronóstico.
- Aborto: la incidencia es del 20% aproximadamente, similar a la concepción espontánea y a otras técnicas de reproducción asistida.³⁵
- Otros: infección pélvica (muy poco frecuente), embarazo ectópico (puede aumentar en mujeres con factor tuboperitoneal), reacciones alérgicas.

II. ESTADO ACTUAL DEL TEMA Y

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

II. ESTADO ACTUAL DEL TEMA Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

1. Implantación embrionaria y fase lútea

La implantación embrionaria ocurre durante la fase lútea del ciclo ovárico. Dicha fase es dependiente del cuerpo lúteo, que se encarga de la adecuada secreción de progesterona (P) para que se produzca la correspondiente transformación secretora del endometrio. La progesterona es un factor esencial para la receptividad endometrial, la implantación embrionaria y el mantenimiento de la gestación.³⁶ El mantenimiento de cuerpo lúteo y la secreción de P dependen en primera instancia de la hormona luteinizante (LH) secretada en la adenohipófisis, que a su vez depende de la correcta secreción de la GnRH hipotalámica.^{37 38}

La insuficiencia del cuerpo lúteo se define como una producción inadecuada de progesterona durante la fase lútea, debido a foliculogénesis anormal. Se diagnostica por dos métodos: 1) la determinación hormonal de progesterona plasmática a los 6-7 días de la ovulación debe ser aproximadamente 15ng/mL, un valor por debajo de 10ng/mL sugiere una fase lútea insuficiente, aunque se han descrito gestaciones en mujeres con niveles muy bajos de progesterona; y 2) una biopsia endometrial, aunque está en desuso debido a la presencia de una historia reproductiva normal en mujeres con biopsia patológica.

2. Apoyo de la fase lútea en Reproducción Asistida

Se conoce desde hace tiempo que los ciclos de estimulación ovárica para fecundación *in vitro* (FIV) se asocian a una fase lútea defectuosa en casi todas las pacientes, con fases lúteas cortas y con bajos niveles de P.^{39,40} El motivo de este hecho aún no está del todo esclarecido. Se postuló, que la utilización de protocolos largos con agonistas de la GnRH durante los ciclos de FIV, como método para suprimir la aparición prematura de picos de LH, conducía a una prolongada supresión hipofisaria con niveles de LH indetectables y, secundariamente, un mal funcionamiento del cuerpo lúteo.^{41,42} Sin embargo, la introducción de antagonistas de la GnRH, que obviaba este problema debido a la rápida recuperación de la función hipofisaria tras su supresión, no condujo a mejorar la calidad de la fase lútea.^{43,44} También se ha sugerido que el uso de gonadotrofina coriónica (hCG) para la maduración final de los ovocitos podría conducir a una producción inadecuada de LH debido a un mecanismo de feed-back negativo sobre la hipófisis; sin embargo esta hipótesis también ha sido desechada, ya que la hCG no causa disminución de la secreción hipofisaria de LH en ciclos no estimulados de mujeres normo-ovuladoras.^{45,46}

Hasta el momento, la hipótesis más aceptada es que los niveles suprafisiológicos de esteroides secretados por la gran cantidad de cuerpos lúteos existentes en estos ciclos, inhiben la secreción de LH hipofisaria mediante un feed-back negativo sobre el eje hipotálamo-hipofisario produciendo una luteolisis prematura y una inadecuada secreción de P.⁴⁷ Además, la aspiración de los folículos en la FIV remueve una gran cantidad de células de la granulosa, y este daño mecánico sobre los folículos puede contribuir a la insuficiencia del cuerpo lúteo.⁴⁸

La utilización de medicación para el apoyo de la fase lútea (AFL) en ciclos de FIV (normalmente progesterona intravaginal o intramuscular) ha sido bien documentada^{49,50,51}, ha demostrado aumento de las tasas de gestación y, por tanto, parece indiscutible.^{52,53,54} Por todo ello, se recomienda el uso en la fase lútea de HCG o progesterona en pacientes sometidas a un ciclo de estimulación ovárica con desensibilización hipofisaria con analogos de la GnRH con un grado de recomendación A.³

3. Estudios previos sobre el apoyo de la fase lútea en IIU

La IIU sigue siendo un tratamiento frecuente y una forma efectiva de mejorar la probabilidad de gestación en parejas con infertilidad de largo tiempo de evolución.⁵⁵ Sin embargo, el apoyo de la fase lútea en ciclos de inseminación intrauterina (IIU) sigue siendo un tema debatido. Hasta la fecha, la mayoría de los autores no realizan apoyo de la fase lútea en estos ciclos, ya que durante los mismos no se suelen utilizar análogos de la GnRH y la estimulación ovárica es más parecida al ciclo fisiológico de la mujer. De hecho, una reciente revisión sobre la estimulación ovárica en ciclos de IIU sugiere que lo más recomendable es una estimulación suave para conseguir ciclos monofoliculares, más que ciclos multifoliculares.^{56,57}

Así pues, si no se utilizan análogos de la GnRH y la estimulación ovárica es suave ¿existe necesidad para apoyar la fase lútea en los ciclos de IIU estimulados?

Existen muy pocos estudios sobre el tema. En algunos ensayos clínicos se han encontrado unas mayores tasas de embarazo clínico o de partos en determinados grupos de mujeres sometidas a inseminación y que recibieron apoyo de la fase lútea, pero los grupos de pacientes estudiados eran distintos de un estudio a otro y ninguno realizó tratamiento frente a placebo. Además existen algunos ensayos clínicos que no apoyan esa relación.

En 2009, un ensayo prospectivo aleatorizado realizado por Erdem et al⁵⁸ encontró un efecto beneficioso del AFL con P vaginal en la tasa de gestación en ciclos de IIU en pacientes con esterilidad de origen desconocido. Una revisión basada en la evidencia realizada por Cohlen et al⁵⁹ basada en el ensayo de Erdem,

recomendó el soporte de la fase lútea en ciclos estimulados de IIU solamente cuando el coste-beneficio esté demostrado. Además, en 2011, el estudio prospectivo aleatorizado realizado por Maher et al⁶⁰ describió que la tasa de gestación clínica por paciente era mayor en los ciclos con AFL con progesterona vaginal que en los ciclos sin apoyo, cuando se utilizaba FSH recombinante para la estimulación ovárica. Agha-Hosseini et al⁶¹ en un ensayo prospectivo aleatorizado en 2012 demostró que en pacientes con esterilidad de origen desconocido y factor masculino moderado sometidas a ciclos de estimulación ovárica seguidos de IIU, el AFL con P vaginal se asoció con un aumento significativo de la tasa de gestación clínica, comparado con las pacientes que no recibieron AFL.

Sin embargo, dos ensayos prospectivos aleatorizados en 2010, realizados por Kyrou et al⁶² y otro por Ebrahimi et al⁶³, concluyeron que el AFL con P vaginal de forma rutinaria no aumentaba la tasa de gestación en mujeres normoovuladoras estimuladas con citrato de clomifeno en los ciclos de IIU.

El grupo de trabajo de Capri de la ESRHE, reunido en 2.009 para consensuar las evidencias hasta el momento acerca de la inseminación intrauterina, no llegó a ninguna conclusión firme en el asunto del apoyo de la fase lútea, limitándose a no recomendar dicho tratamiento en el caso de ciclos no estimulados o con estimulación suave (1 ó 2 folículos), ya que no se hallaron pruebas biológicas o empíricas para recomendarlo.³¹

En definitiva, el apoyo de la fase lútea en los ciclos estimulados de IIU es un tema no resuelto, con escasos estudios previos con resultados contradictorios. Se requiere el desarrollo de nuevos estudios para llegar a una conclusión firme sobre el resultado de la tasa de gestación en ciclos de IIU con apoyo de la fase lútea.

III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

Nuestra hipótesis es que el uso de progesterona intravaginal como apoyo de la fase lútea en ciclos de inseminación intrauterina estimulados con gonadotropinas puede aumentar la tasa de parto con recién nacido vivo, respecto al grupo de no utilización de medicación para apoyo de dicha fase lútea.

Objetivos

- Objetivo principal: determinar el valor de la progesterona micronizada como apoyo a la fase lútea sobre la tasa de parto con **recién nacido vivo** (procedente de gestación única o múltiple) en los ciclos con estimulación suave de inseminación intrauterina.

- Objetivos secundarios:

- determinar el valor del apoyo de la fase lútea con progesterona sobre la tasa de **gestación clínica** y la evolución de dichas gestaciones: **aborto clínico, embarazo ectópico y gestación única o gemelar**.
- Analizar subgrupos de pacientes con diferentes características para determinar el valor de la progesterona micronizada como apoyo a la fase lútea sobre la tasa de **parto con recién nacido vivo** y sobre la tasa de **gestación clínica**.

IV. METODOLOGÍA

IV. METODOLOGÍA

1. Pacientes

Las parejas/mujeres que consultaron en nuestra Unidad de Reproducción del Hospital Universitario Reina Sofía (HURS) por esterilidad y deseo genésico y que, tras el estudio de esterilidad, se consideraron tributarias de técnica de inseminación intrauterina (IIU).

Criterios de inclusión de las pacientes

- Edad entre 18 y 38 años para IAC ó entre 18 y 40 años para IAD.
- IMC < 35 kg/m²
- Diagnóstico de esterilidad probado (al menos un año de búsqueda de gestación sin conseguirlo o tener diagnosticada alguna alteración que dificulte o haga imposible la gestación de manera natural) o carecer de pareja masculina.
- Cavidad uterina normal en ecografía transvaginal o HSG.
- Comprobación de al menos una trompa de Falopio permeable, realizada mediante HSG o cromopertubación con azul de metileno en laparoscopia.
- No padecer enfermedades o alteraciones que contraindiquen la gestación o el uso de fármacos estimulantes del ovario.
- Serologías de VIH, hepatitis B, hepatitis C y sífilis negativas en el varón.
- Diagnóstico de alguna de las siguientes condiciones tras haber realizado un estudio de esterilidad:
 - Disfunción ovulatoria por síndrome de ovarios poliquísticos o de origen hipotálamo-hipofisario, de forma aislada o combinada con otros factores, que no haya conseguido gestación tras varios ciclos de inducción de la ovulación

- Esterilidad de origen desconocido (EOD).
 - Esterilidad por factor masculino leve/moderado: oligo-asteno-teratozoospermias con recuperación de espermatozoides móviles (REM) realizada con técnica de *swin-up* de al menos 3 millones de espermatozoides con buena movilidad.
 - Mujeres sin pareja masculina y sin patología aparente.
 - Alguna combinación de las anteriores causas.
 - Otras causas: Imposibilidad de relaciones sexuales efectivas, causas cervicales, etc.
- Consentimiento informado por escrito y firmado de aceptación de la técnica.
 - Ciclos estimulados con gonadotropinas.

Crterios de exclusión de las pacientes

- Reserva ovárica inadecuada: considerada cuando la mujer presentó un nivel de hormona foliculoestimulante (FSH) >10 UI/mL y un nivel de estradiol >60 pg/mL en suero sanguíneo en fase folicular temprana (días 2º, 3º del ciclo).
- Endometriosis severa/moderada (grado III/IV de la Sociedad Americana de Fertilidad).⁶⁴
- Teratozoospermia severa (<4% de formas normales).
- Contraindicación a la estimulación ovárica o al tratamiento con progesterona.

Crterios de exclusión del ciclo

- REM < 3 millones el día de la IIU.
- Cuando la técnica de la IIU no fue posible por problemas en la canalización del cérvix

Criterios de salida del estudio

Las pacientes pudieron salir del estudio por cualquiera de las circunstancias siguientes:

- cuando se consiguió embarazo
- abandono del estudio por deseo de algún miembro de la pareja
- realización de cuatro ciclos de inseminación sin consecución de embarazo (en éstos casos, las pacientes pasaron a ciclos de FIV)

Criterio de cancelación del ciclo

- Riesgo de gestación múltiple (la presencia de más de 3 folículos de ≥ 17 mm tras la estimulación ovárica).
- Baja respuesta a la estimulación ovárica (ausencia de al menos un folículo ≥ 17 mm de diámetro tras 21 días de estimulación ovárica).

Los ciclos que durante la estimulación ovárica presentaron estas dos características no llegaron a incluirse en el estudio, ya que la aleatorización de las pacientes entre el grupo de estudio y el grupo control se realizaba el día en que se hacía la inseminación intrauterina.

2. Diseño epidemiológico y Cálculo del Tamaño Muestral

Tipo de estudio

Estudio prospectivo, aleatorizado, sin enmascaramiento, con dos grupos: de control (no AFL) y grupo de intervención (AFL con P). Realizado entre 2010-2012 en la Unidad de Reproducción del Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba).

Calculo del tamaño muestral

Calculado con el módulo C.T.M. (Cálculo del Tamaño Muestral) del programa C4 Study Design Pack Versión 2.1. Glaxo Welcome y teniendo en cuenta las siguientes premisas:

- porcentaje de gestaciones en IIU: 12-13%.
- porcentaje de gestaciones en IIU tras AFL con P: 19-20%.
- error $\alpha < 0,05$ (nivel de significación estadística $\geq 95\%$)
- error $\beta < 0,20$ (potencia estadística $\geq 80\%$)
- contraste de hipótesis: bilateral
- razón de asignación aleatoria: 1
- pérdida de seguimiento $\leq 10\%$

Por lo tanto, teniendo en cuenta una tasa de gestación por ciclo en el grupo control del 12-13%, que es la que tenemos habitualmente en nuestra Unidad, consideramos clínicamente relevante un incremento del 7% en dicha tasa (que es lo hallado en estudios previos^{56, 65, 66}). Asumiendo lo anterior, necesitábamos 461-486 ciclos de IIU en cada brazo, es decir, un total de 922-972 ciclos.

En la Unidad de Reproducción de nuestro hospital se realizan anualmente un total de 600-700 ciclos, por tanto, estimamos una duración aproximada para este estudio de 12-18 meses.

Aleatorización de las pacientes

La aleatorización de las pacientes se realizó por bloques de 20 ciclos de IIU, generado con el módulo M.A.S. (Muestreo Aleatorio Simple) del programa C4 Study Design Pack Versión 2.1. Glaxo Welcome.

3. Materiales e Instalaciones

Instrumental y Aparataje

El instrumental utilizado fue el correspondiente a cualquier ciclo de IIU que se viene haciendo en nuestra Unidad de Reproducción desde hace años:

- ordenador de la consulta (Philips)
- historial médico de las pacientes (según el protocolo habitual en nuestro hospital) (Anexo A)
- ecógrafo con sonda vaginal (Philips)
- consentimiento informado (Anexos B)
- contenedor para recogida de la muestra de semen (Soria genlab®)
- medicación utilizada para estimulación ovárica:
 - Folitropinas de origen recombinante:
 - Folitropina α (Gonal-f®), Merck-Serono)
 - Folitropina β (Puregón®, MSD)
 - Folitropina menopáusica ultrapurificada o urofolitropina (Fostipur®, Angelini)
 - Folitropinas con actividad LH:
 - Folitropina + Lutropina recombinantes (Pergoveris®, Merck-Serono)
 - Menotropina altamente purificada o hMG (Menopur®, Ferring)
- medicación utilizada para inducción de la ovulación: 6.500 UI de gonadotropina coriónica humana (hCG) recombinante (Ovitrelle® Merck-Serono)
- cánula utilizada para la inseminación intrauterina (Gynetics Medical Products N.V. Rembert Dodoensstraat-Lommel, Belgium)
- test de embarazo para confirmar o descartar la gestación (test en orina realizado en domicilio o centro de salud de referencia)
- consentimiento informado específico para entrar en el estudio (Anexo C)

El material que varió del grupo de estudio al grupo control fue:

- progesterona micronizada natural: 200mg/día en cápsulas blandas intravaginal al acostarse, a partir del día siguiente a la realización de la inseminación (Anexo D).

Instalaciones

Nuestra Unidad de Reproducción cuenta con:

- una sala de espera
- secretaría
- tres consultas, para la recogida de datos y la exploración de las pacientes
- una consulta de enfermería, para explicar a las pacientes la posología y vía de administración de la medicación para la estimulación ovárica y para la inducción de la ovulación, y para la extracción de muestras sanguíneas (en ocasiones necesarias)
- un laboratorio de andrología, para recepción, análisis y capacitación de la muestra de semen
- una sala prequirófano, provista de una camillas donde se realizan las inseminaciones
- un laboratorio de embriología, que no fue necesario en nuestro estudio
- una sala de punción ovárica-trasferencia embrionaria, que no fue necesario en nuestro estudio
- una sala de recogida de semen, y
- una sala de informes.

4. Método de trabajo e Intervención

Recogida de datos e inclusión en el estudio de las pacientes estudiadas en consulta que cumplieron los criterios de inclusión, para ello contamos con la historia clínica de la paciente y su pareja y con una base de datos diseñada para nuestra Unidad de Reproducción (Anexo A). Se les explicó a las pacientes el protocolo de estimulación ovárica, inducción de la ovulación e inseminación intrauterina y si eran candidatas. También se les explicó las características del estudio y se les solicitó su consentimiento para participar en el mismo (Anexos B y C). A las mujeres sometidas a técnicas de reproducción se les aconsejó la ingestión diaria de ácido fólico y yoduro potásico, con objeto de prevenir su deficiencia y las alteraciones neurológicas y cognitivas fetales que las mismas pueden provocar.

Estimulación ovárica. Se administró hormona foliculoestimulante (FSH), intramuscular o subcutánea, a partir del 2º a 4º día del ciclo, habitualmente a una dosis inicial de 75 UI (excepto en pacientes con síndrome de ovario poliquístico, que se inició con 37,5 ó 50 UI y se continuó con protocolo step up). El tipo de gonadotropina a utilizar fue decisión del ginecólogo que inició el ciclo. En los casos de amenorrea de origen central, siempre se utilizó gonadotropina con actividad FSH y LH. Una misma mujer pudo hacer un ciclo con un tipo de gonadotropina y realizar los siguientes con otra distinta. El ciclo fue monitorizado mediante ecografía transvaginal cada 2-3 días desde el sexto día tras el inicio de la estimulación ovárica. El objetivo del ciclo fue la consecución de 1 a 3 folículos de al menos 17 mm de diámetro, momento en el que cesó la estimulación ovárica y se administró hCG para provocar la maduración de los folículos y la ovulación. La

presencia de más de 3 folículos de ≥ 17 mm conllevó la cancelación del ciclo, para disminuir el riesgo de gestación múltiple.

Inseminación. Las muestras de semen fueron obtenidas el mismo día de la IIU mediante masturbación, recogidas en contenedores estériles y entregadas en laboratorio de andrología en un período inferior a 30 minutos. La licuefacción del semen se realizó a 37°C en una estufa Selecta®, y la concentración, volumen, motilidad y morfología del espermatozoides fue evaluado por un enfermero de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud (se utilizaron los criterios de 1999 al inicio del estudio, y se continuó con los criterios del 2010). Para ello utilizó un microscopio Olympus BX50 acoplado a un sistema Casa de la marca Microptic (Sperm Class Analyzer®). La capacitación espermática se realizó en el laboratorio de andrología, mediante técnica de *swim up*. El semen fue depositado en un tubo, se añadió medio espermático (Pure Sperm Wash) en una proporción 1:1 y se centrifugó a 600g (1700 rpm) durante 10 minutos. El sobrenadante se separó, se añadió 0,5ml de medio espermático y se incubó durante 45 minutos a 37°C con un grado de inclinación de 45 grados. La motilidad total fue evaluada y la muestra final permaneció en la estufa a 37°C, durante 15-30 minutos, hasta el momento de la inseminación. La inseminación se llevó a cabo a las 34-36 horas tras la inyección de la hCG, mediante la introducción del semen capacitado con una cánula, a través del canal cervical, en el interior del útero. Dicha técnica se realizó de manera ambulatoria y no requirió ningún tipo de anestesia o sedación. Tras la misma, la mujer permaneció 10 minutos recostada.

Aleatorización de las pacientes y apoyo de la fase lútea. Tras la inseminación, el facultativo asignó ese ciclo a alguno de los grupos de estudio (control o con progesterona). Aquellas mujeres cuyo ciclo se incluyó en el grupo con progesterona fueron instruidas para hacer apoyo de la fase lútea: 200 mg/día de progesterona micronizada natural en cápsulas blandas intravaginal al acostarse, a partir del día siguiente a la realización de la inseminación. En caso de test de embarazo positivo, la progesterona se mantuvo hasta la semana 8 de embarazo. Las mujeres asignadas al grupo control no recibieron ningún tratamiento. Cuando las pacientes no quedaban gestantes tras un ciclo, eran aleatorizadas de nuevo para el siguiente ciclo. Se realizaron un máximo de cuatro ciclos por paciente. Si la paciente no conseguía gestación tras los cuatro intentos, pasaba a tratamiento mediante Fecundación in Vitro (FIV).

Diagnóstico de embarazo. A los 15-16 días de la inseminación, a aquellas pacientes a las que no les había aparecido la menstruación, se realizaron un test de gestación en orina. Cuando la prueba de embarazo fue positiva, las pacientes fueron citadas para ecografía transvaginal a las 6-7 semanas de embarazo, con objeto de comprobar la viabilidad de la gestación y el número de sacos gestacionales. Se contabilizaron como gestaciones aquellas que presentaron al menos un saco gestacional en la ecografía transvaginal. Aquellas mujeres en las que se visualizó saco gestacional sin embrión se les repitió la ecografía a los 7-10 días. Todas aquellas mujeres que presentaron embrión con actividad cardíaca, fueron asesoradas para acudir de nuevo una vez hubiera finalizado su embarazo.

5. Definición operativa de variables

Se tuvieron identificadas todas las variables mediante hojas de recogida de datos específicas para cada paciente, siendo las variables cualitativas dicotómicas gestación clínica (sí o no) y recién nacido vivo (sí o no) de especial relevancia.

Las variables descritas a continuación se recogen en la tabla del Anexo E.

Variable dependiente (resultado):

Variables cualitativas dicotómicas:

- Gestación clínica (sí/no), definida como la presencia de saco gestacional por ecografía transvaginal. Cuya evolución de la gestación fue:

1. Parto con recién nacido (RN) vivo (sí/no), definida como el nacimiento de al menos un bebé que vive durante al menos una semana:

- Gestación única (sí/no), nacimiento de un RN
- gestación múltiple (sí/no), nacimiento de dos o más RN

2. Aborto (sí/no), definida como la pérdida de la gestación antes de la viabilidad fetal, habiéndose visto previamente saco gestacional por ecografía transvaginal

3. Gestación ectópica (sí/no), definida como la presencia de saco gestacional fuera de la cavidad endometrial o como el aumento irregular de la fracción β de la hCG en suero (>2000 UI/mL) sin observar saco gestacional intraútero.

Variables independientes:

Cuantitativa continua:

- Nivel sérico de FSH (UI/mL): en fase folicular temprana. Con un rango de normalidad de 3-10 UI/mL
- Nivel sérico de Estradiol (pg/mL): en fase lútea. Con un rango de normalidad de 10-59 pg/mL.
- Edad (años). Con un rango de normalidad de 18-38 años para IAC y 18-40 años para IAD.
- Índice de masa corporal (kg/m^2). Con un rango de normalidad de 16-34 kg/m^2 .
- Días de estimulación ovárica (número de días): duración desde el inicio de la estimulación ovárica con medicación hasta el día de la inducción de la ovulación. Con un rango de normalidad de 3-26 días.
- REM (millones): definido como la recuperación de espermatozoides móviles tras capacitación espermática. Con un rango de normalidad de 3-77 millones.

Cualitativa nominal dicotómica:

- Tipo de semen (conyugal/donante): uso para la IIU de semen proveniente del marido o de un banco de semen de donantes.
- Uso de progesterona (sí/no): administración diaria de progesterona intravaginal durante la fase lútea en el grupo de estudio o ausencia de administración en el grupo control.

Cualitativa nominal policotómica:

- Diagnóstico general del tipo de esterilidad: dependiendo del origen de la esterilidad de cada pareja:
 - Factor femenino, cuando el origen de la esterilidad se halló en la mujer (disfunción ovulatoria tipos I y II de la clasificación de amenorreas de la OMS, endometriosis leve, causas cervicales);
 - E.O.D., cuando no se halló el origen de la esterilidad;
 - Factor masculino, cuando el origen se halló en el varón (oligoastenoteratozoospermia leve-moderada);
 - Mixta, cuando el origen fue una combinación de las anteriores;
 - Sin pareja masculina, debido a la ausencia de varón en la pareja en estudio (parejas homosexuales, mujeres sin pareja).

- Medicación usada para la estimulación ovárica: dependiendo del tipo de medicación utilizada para la estimulación ovárica: Folitropina α , Folitropina β , Urofolitropina o Menotropina.

- Número de folículos dominantes (uno, dos o tres): definido como el número de folículos ováricos de al menos 17mm de diámetro vistos por ecografía transvaginal el día que se indicó la inducción de la ovulación.

- Gestación con respecto al número de ciclo (primero, segundo, tercero o cuarto): definido como el número de ciclo en el cual quedó la paciente gestante, teniendo en cuenta que en cada paciente se realizan un máximo de cuatro ciclos de IIU si no se ha producido gestación evolutiva en los ciclos previos.

6. Análisis estadístico

Método estadístico

Para el análisis de los datos se utilizó el programa PASW statistic 18 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

- 1) Análisis descriptivo para variables cuantitativas: cálculo de *media* (m) y *desviación típica o standard* (DS) y para variables cualitativas: cálculo de *recuentos* (n) y *proporciones* (%).
- 2) Determinación de la bondad de ajuste a una distribución normal (*datos normales*) mediante la *prueba de Shapiro-Wilk*. Comprobación de la homogeneidad de las varianzas mediante la *prueba de Levene*. Para muestras de distribución normal y varianzas homogéneas se realizarán tests paramétricos; en caso contrario, tests no paramétricos.
- 3) Comparación de los valores medios de las variables cuantitativas entre dos grupos (progesterona y control), mediante *pruebas t de Student para grupos independientes* (prueba paramétrica); o *pruebas U de Mann-Whitney* (prueba no paramétrica).
- 4) Comparación de proporciones en los distintos grupos mediante *pruebas ji-cuadrado* (X^2) para tablas de contingencia; en tablas 2 x 2 se utilizará el *estadístico X^2 con corrección de Yates*, y cuando alguna frecuencia esperada sea menor o igual a 5, *prueba exacta de Fisher*.

El contraste fue bilateral, considerando una significación estadística para los valores de $p < 0,05$.

7. Soporte informático y bibliográfico

Soporte informático

El desarrollo final de esta Tesis doctoral se ha llevado a cabo en un ordenador personal Acer Aspire One, CPU Intel® Atom 1.66 GHz 1MB de RAM, utilizando el Sistema operativo Microsoft® Windows® 7 Starter y el paquete integrado Microsoft® Office 2003.

La base de datos de la Unidad de Reproducción utiliza el programa Microsoft® Office Access 2003. La hoja de datos en formato Microsoft® Office Access 2003 se transformó a hoja de cálculo de Microsoft® Office Excel 2003 para poder ser exportada al programa PASW statistic 18 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) para el análisis estadístico de los datos.

Para el soporte iconográfico (figuras) se utilizó el programa Microsoft® Office Excel 2003.

Soporte bibliográfico

La búsqueda bibliográfica ha sido realizada en Internet a través de la Base de datos Medline (National Library of Medicine, NLM) accediendo mediante la página web: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed. Los artículos originales fueron obtenidos a través del Servicio online de Biblioteca del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.

Los libros de consulta utilizados se obtuvieron de la biblioteca de la Unidad de Reproducción y de una biblioteca personal basada en cursos previos y máster realizados relacionados con la materia.

Y las guías clínicas utilizadas se obtuvieron de las páginas web del SAS, SEF y SEGO.

8. Comité de Ética de la Investigación (CEI)

El estudio fue elaborado respetando los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki (1964), en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina (1997), en la Declaración Universal de la UNESCO sobre el genoma humano y los derechos humanos (1997), así como cumpliendo los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética. El proyecto de ésta investigación fue evaluado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario Reina Sofía que emitió un informe favorable (Anexo F). Todos los pacientes fueron informados acerca del proyecto y se les solicitó consentimiento informado escrito antes de entrar en el mismo.

V. RESULTADOS

V. RESULTADOS

1. Descripción de la muestra

Se incluyeron 402 parejas con infertilidad primaria y un total de 986 ciclos de IIU. El estudio fue realizado entre Febrero del 2010 y Septiembre del 2012 en la Unidad de Reproducción del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba (España).

De los 986 ciclos que completaron la estimulación ovárica e IIU, 93 ciclos no fueron finalmente incluidos en el estudio, debido a una motilidad espermática tras la preparación del semen < 3 millones el día de la IIU (66 ciclos) o debido a que la técnica de la IIU no fue posible (27 ciclos) (Figura 1). Finalmente, se analizaron un total de 893 ciclos en 398 pacientes. El total de ciclos que no recibió AFL fue de 444, mientras que 449 ciclos recibieron AFL con P.

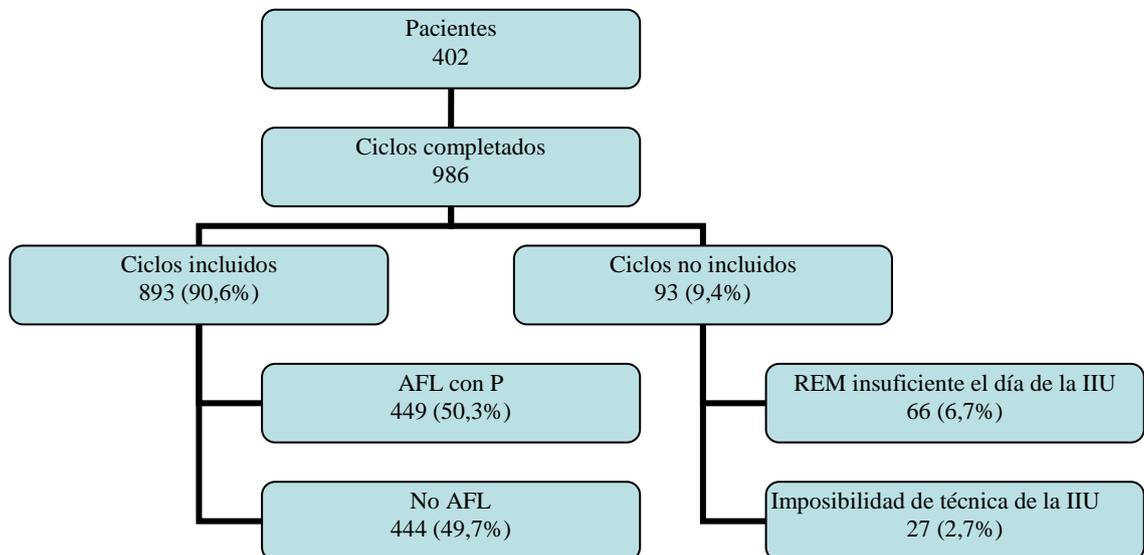


Figura 1. Algoritmo del total de ciclos estudiados

AFL: apoyo de la fase lútea; P: progesterona; IIU: inseminación intrauterina; REM: recuperación de espermatozoides móviles

Las principales características demográficas y los datos de la estimulación ovárica de los 893 ciclos están recogidos en la Tabla I y las Figuras 2-6.

Con respecto a las características demográficas, la **edad media** de las pacientes sometidas a los 893 ciclos fue de 32,9 años y el **IMC** presentó una media de $24,4 \pm 4,5$ kg/m² (Tabla I).

Las características de los ciclos de estimulación ovárica previos a la IIU fueron las siguientes: una media de **días de estimulación ovárica** de 8,1 días y un **REM** de 31,2 millones de espermatozoides de media (Tabla I).

Tabla I. Característica demográficas y de la estimulación ovárica (n=893)

Características	m±DT	me±RIC	Mín-máx
Edad femenina(años)	32,9±3,4	33,0±4	21-40
IMC (kg/m²)	24,4±4,5	23,0±6	16-35
Días de estimulación ovárica	8,1±2,6	7,0±3	3-26
REM (x10⁶/ml)	31,2±28,4	21,4±39	3,0-137
Nº folículos dominantes	1,4±0,6	1,0±2	1-3

m±DT: media±desviación típica; me±RIC: mediana±rango intercuartil; mín-máx: mínimo-máximo

IMC: índice de masa corporal; REM: recuento de espermatozoides móviles

Y con respecto al **diagnóstico de esterilidad** de los 893 ciclos, los dos orígenes más frecuentes fueron: factor masculino, con un 42,4% de los casos, y esterilidad de origen desconocido, con un 31,9% de los casos (Figura 2).

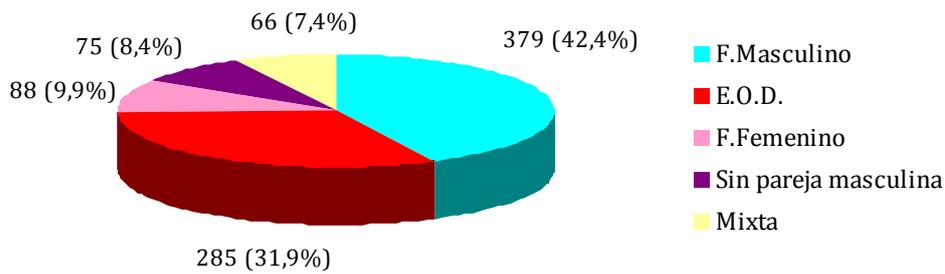


Figura 2. Distribución del Diagnóstico de Esterilidad (n=893)

E.O.D.: esterilidad de origen desconocido

El **tipo de semen** utilizado en las IIU fue mayoritariamente semen conyugal (77,4% de los casos) (Figura 3).

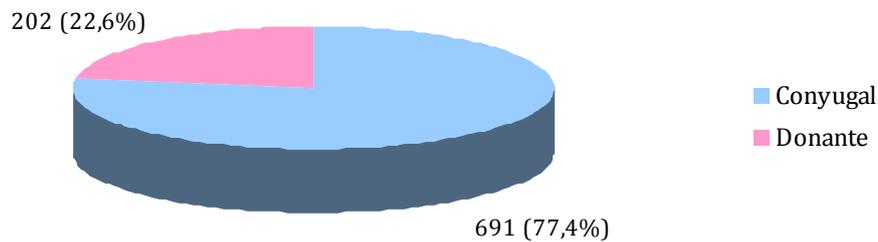


Figura 3. Distribución del Tipo de Semen (n=893)

La **medicación usada para la estimulación ovárica** fue principalmente menotropina (36,1% de los casos) con una distribución relativamente similar en los otros tres tipos de medicación usada (Figura 4).

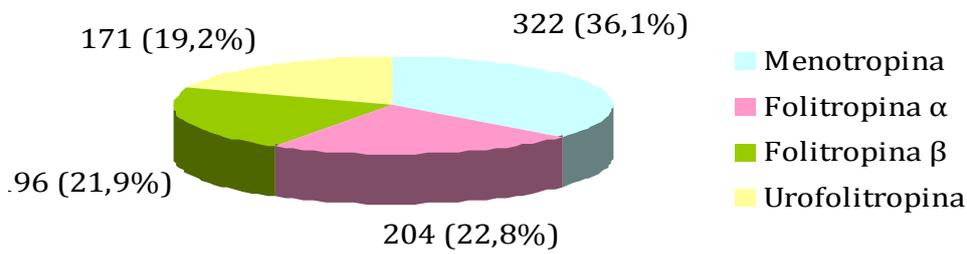


Figura 4. Distribución de la Medicación usada para la estimulación ovárica (n=893)

Y el **número de folículos dominantes el día de la inducción de la ovulación** fue de uno en el 63,7% de los casos, dos en el 31,9% y tres folículos en el 4,4% de los casos (Figura 5). La media aritmética resultó de 1,4 folículos (Tabla I).

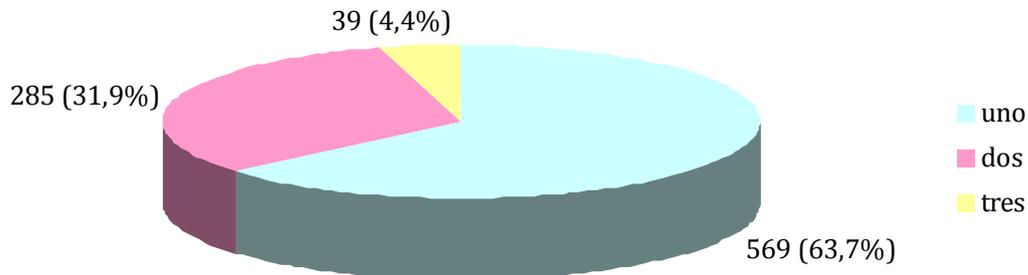


Figura 5. Distribución del Número de Folículos Dominantes (n=893)

Tras la IIU, 449 ciclos recibieron **apoyo de la fase lútea con progesterona**, es decir, el 50,3% de los ciclos, mientras que 444 ciclos, es decir, el 49,7% no recibió P durante la fase lútea (Figura 6).

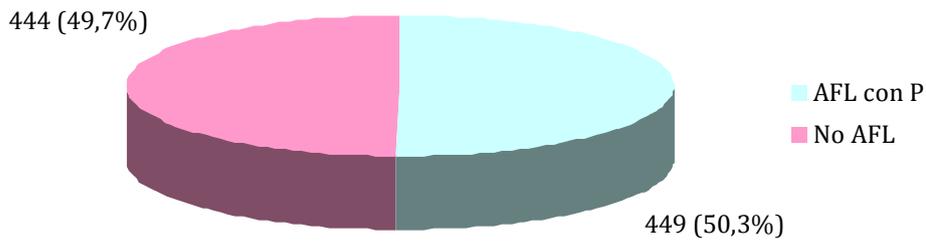


Figura 6. Distribución del Apoyo de la Fase Lútea con Progesterona (n=893)

AFL: apoyo de la fase lútea; P: progesterona

De los 893 ciclos, el 12,4% resultaron en **gestación clínica**, con un 9,3% de partos con recién nacidos vivos (de los cuáles, 6 fueron gestaciones gemelares) (Figura 7). No se observó ninguna gestación ectópica.

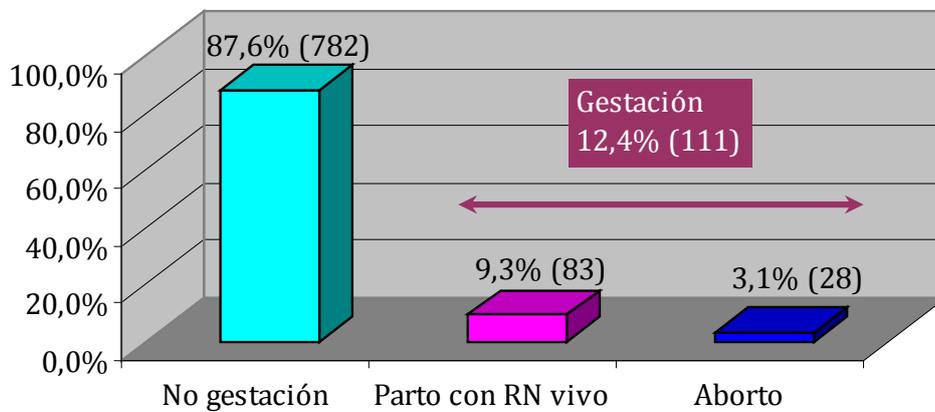


Figura 7. Resultado, con respecto a gestación, de los 893 ciclos

RN: recién nacido

De las 111 gestaciones, el 44,2% se produjeron tras el primer ciclo de IIU, es decir, tras el primer intento de estimulación ovárica con IIU que realizaron las pacientes, y 24,3% tras el segundo ciclo de IIU realizado. (Figura 8).

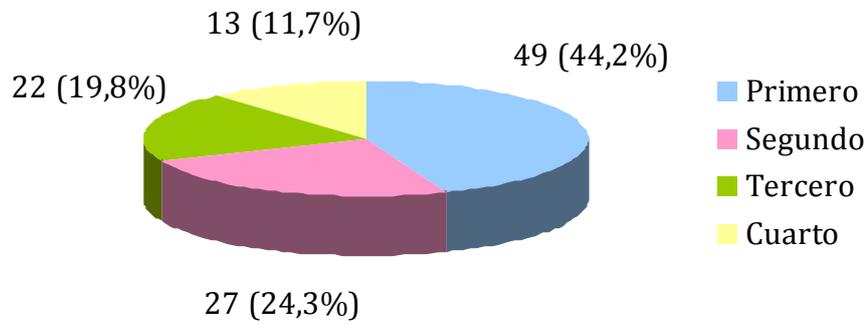


Figura 8. Gestación con respecto al número de ciclo (n=893)

2. Análisis comparativo entre los grupos de estudio

Las características demográficas y los datos de la estimulación ovárica comparando los 444 ciclos que no recibieron AFL con los 449 ciclos que recibieron AFL con P están reflejados en las tablas II y III.

No hubo diferencias significativas entre el grupo que no recibió AFL frente al grupo que recibió AFL con P en cuanto a las variables cuantitativas: **edad media de las pacientes** (33,1 frente a 32,9 años, $p=0,277$), **IMC** medio (24,3 frente a 24,5 kg/m^2 , $p=0,622$), duración media de los **días de la estimulación ovárica** (8,0 frente a 8,2 días, $p=0,145$), y **REM** medio (30,1 frente a 32,3 millones, $p=0,536$) (Tabla II).

Tabla II. Comparación de ambos grupos en cuanto a las variables edad femenina, IMC, días de estimulación ovárica y REM.

Características		No AFL	AFL con P	p^*
Edad femenina (años)	m \pm DT	33,1 \pm 3,3	32,9 \pm 3,4	0,277
	me \pm RIC	34,0 \pm 5	33,0 \pm 4	
	mín-máx	22-39	21-40	
IMC (kg/m^2)	m \pm DT	24,3 \pm 4,4	24,5 \pm 4,7	0,622
	me \pm RIC	23,0 \pm 5	24,0 \pm 6	
	mín-máx	17-41	16-40	
Días de estimulación ovárica	m \pm DT	8,0 \pm 2,6	8,2 \pm 2,7	0,145
	me \pm RIC	7,0 \pm 3	8,0 \pm 3	
	mín-máx	3-26	4-22	
REM (millones)	m \pm DT	30,1 \pm 27,9	32,3 \pm 29	0,536
	me \pm RIC	20,1 \pm 35	23,0 \pm 35	
	mín-máx	3- 137	3- 137	

m \pm DT: media \pm desviación típica; me \pm RIC: mediana \pm rango intercuartil; mín-máx: mínimo-máximo

IMC: índice de masa corporal; REM: recuento de espermatozoides móviles

p^* : nivel de significación estadística obtenido mediante la comparación de medias con prueba t de Student o U de Mann-Whitney

En la Tabla III se recogen las siguientes características respecto a ambos grupos. No se hallaron diferencias significativas ($p=0,116$) entre el grupo que no recibió AFL y el grupo que recibió AFL con P con respecto al **diagnóstico de esterilidad**: factor femenino (con un 7,7% y un 12,0%, respectivamente), E.O.D. (con un 32,9% y un 31,0%, respectivamente), factor masculino (con un 41,7% y un 43,2%, respectivamente), origen mixto (con un 7,9% y un 6,7%, respectivamente) y sin pareja masculina (con un 9,9% y un 6,9%, respectivamente).

No se hallaron diferencias significativas ($p=0,107$) en cuanto al **tipo de semen** utilizado en la IUI: semen conyugal (75,0% en el grupo de no AFL frente a un 79,7% en el grupo de AFL con P) y semen de donante (25,0% en el grupo de no AFL frente a un 20,3% en el grupo de AFL con P).

Tampoco en cuanto al **número de folículos dominantes el día de la IUI** ($p=0,734$) entre el grupo que no recibió AFL y el grupo que recibió AFL con P: uno (64,0% y 63,5%, respectivamente), dos (32,2% y 31,6%, respectivamente) o tres (3,8% y 4,9%, respectivamente). Con una media de 1,4 folículos dominantes en ambos grupos.

Ni respecto a la **medicación usada para la estimulación ovárica** ($p=0,148$) entre el grupo de no AFL y el grupo de AFL con P: folitropina α (20,9% y 24,8%, respectivamente), folitropina β (23,0% y 20,9%, respectivamente), urofolitropina (20,3% y 18,0%, respectivamente) y menotropina (35,8% y 36,4%, respectivamente).

Tabla III. Comparación de ambos grupos en cuanto a las siguientes variables

Características		No AFL n (%)	AFL con P n (%)	<i>p</i> *
Diagnóstico de esterilidad	Factor femenino	34 (7,7%)	54 (12,0%)	0,116
	E.O.D.	146 (32,9%)	139 (31,0%)	
	Factor masculino	185 (41,7%)	194 (43,2%)	
	Mixto	35 (7,9%)	30 (6,7%)	
	Sin pareja masculina	44 (9,9%)	31 (6,9%)	
Tipo de semen	De la pareja	333 (75,0%)	358 (79,7%)	0,107
	De donante	111 (25,0%)	91 (20,3%)	
Número de folículos dominantes	uno	284 (64,0%)	285 (63,5%)	0,734
	dos	143 (32,2%)	142 (31,6%)	
	tres	17 (3,8%)	22 (4,9%)	
Medicación usada para estimulación ovárica	Folitropina α	93 (20,9%)	111 (24,8%)	0,148
	Folitropina β	102 (23,0%)	94 (20,9%)	
	Urofolitropina	90 (20,3%)	81 (18,0%)	
	Menotropina	159 (35,8%)	163 (36,4%)	

n(%): recuento y porcentaje

E.O.D.: esterilidad de origen desconocido; AFL: apoyo de la fase lútea; P: progesterona

p *: nivel de significación estadística obtenido mediante comparación de proporciones con pruebas ji-cuadrado para tablas de contingencia

El número de gestaciones y el porcentaje de las mismas entre los dos grupos aleatorizados se muestra en la Figura 9.

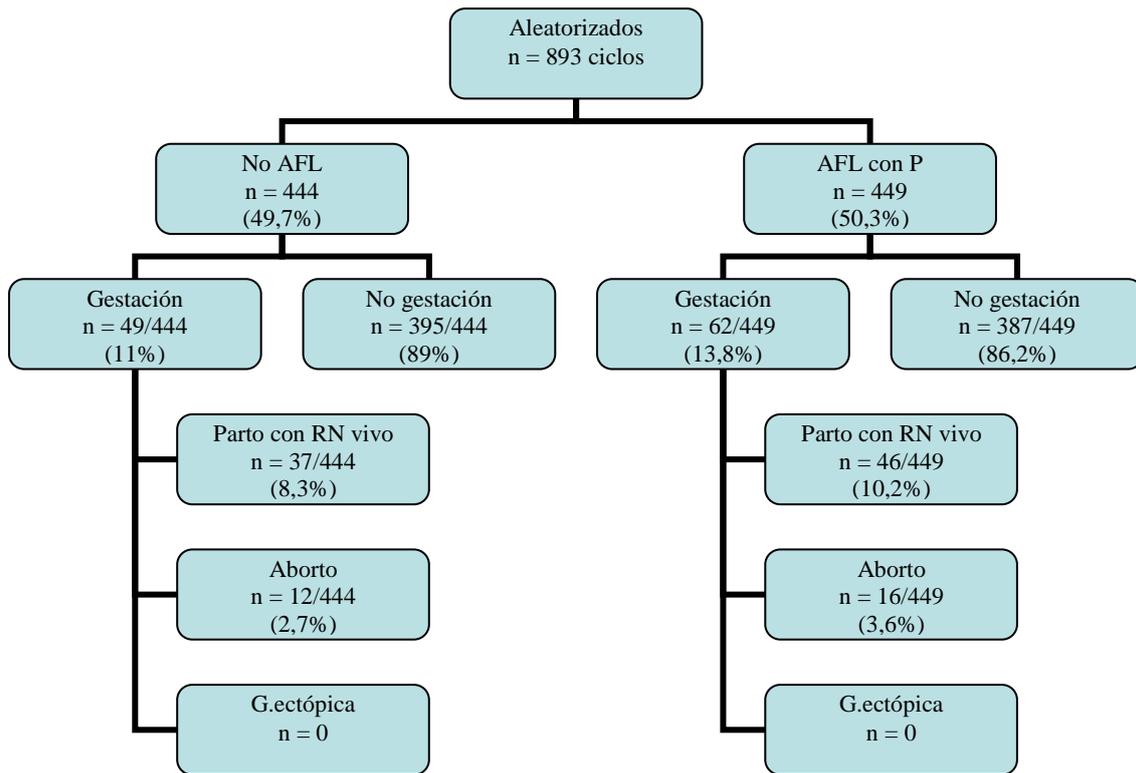


Figura 9. Algoritmo de aleatorización y resultados sobre la gestación

AFL: apoyo de la fase lútea; P: progesterona; RN: recién nacido

De las 111 gestaciones clínicas que ocurrieron en los 893 ciclos estudiados, 49 gestaciones se produjeron en el grupo que no recibió AFL, mientras que 62 se produjeron en el grupo que recibió AFL con P.

No se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos con respecto a la tasa de **gestación clínica** por ciclo ($p=0,248$), que fue del 11% en el grupo de no AFL frente al 13,8% en el grupo de AFL con P (Tabla IV).

En la Figura 10 se representan los resultados de la gestación en ambos grupos, y la evolución de dichas gestaciones: aborto y parto con RN vivo. No se observó ninguna gestación ectópica en ninguno de los dos grupos.

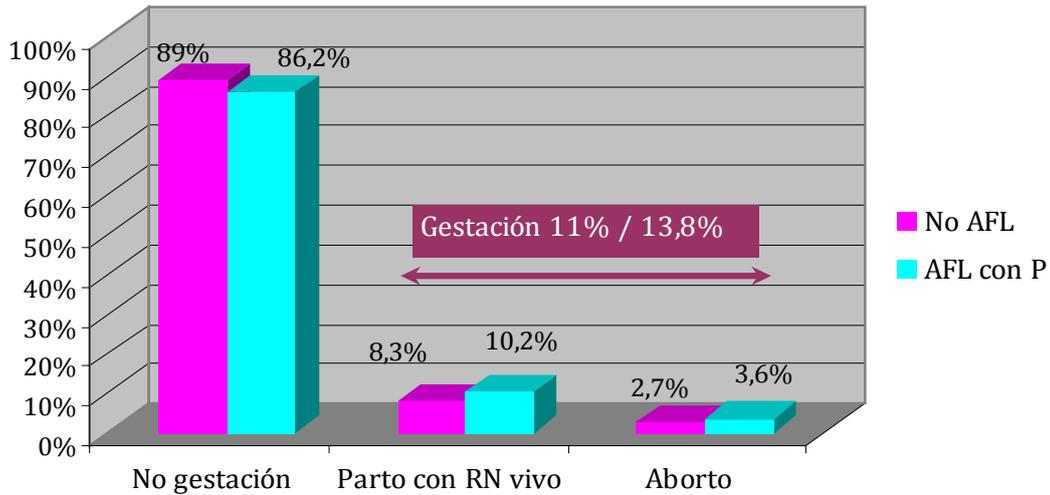


Figura 10. Tasa de gestación clínica comparando ambos grupos

AFL: apoyo de la fase lútea; P: progesterona; RN: recién nacido

Igualmente, tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la tasa de **parto con RN vivo** por ciclo ($p=0,874$) entre el grupo de no AFL con P (8,3% del total de ciclos) frente al grupo de AFL con P (10,2%) (Tabla IV).

Tabla IV. Resultados sobre la gestación (n=893)

Resultados sobre gestación	No AFL n (%)	AFL con P n (%)	p^*
Tasa de gestación clínica	49/444 (11%)	62/449 (13,8%)	0.248
Tasa de aborto	12/444 (2,7%)	16/449 (3,6%)	0.874
Tasa de RN vivo (incluyendo gemelares)	37/444 (8,3%)	46/449 (10,2%)	0.874
Tasa de gestación múltiple	1/49 (0,2%)	5/62 (1,1%)	0.332

n (%): recuento y porcentaje

RN: recién nacido; AFL: apoyo de la fase lútea; P: progesterona

p^* : nivel de significación estadística obtenido mediante comparación de proporciones con pruebas ji-cuadrado

Se observó una tasa de **aborto** de 2,7% en el grupo que no recibió AFL, frente a una tasa de 3,6% en el grupo que recibió AFL con P, sin hallar diferencia significativa entre ambos grupos ($p= 0.874$) (Tabla IV). Se registraron 6 casos de **gestación múltiple**, todos gemelares, 1 de ellos en el grupo que no recibió AFL y 5 casos en el grupo que recibió AFL con P (Tabla IV).

3. Estudio de subgrupos

3.2. Tasa de parto con RN vivo

- Edad: no se hallaron diferencias significativas en cuanto a la tasa de parto con RN vivo entre el grupo que no recibió AFL y el grupo que recibió AFL con P cuando se compararon las pacientes más jóvenes (≤ 30 años) con respecto a las de más edad (>30 años) (Tabla V).

Tabla V. Parto con RN vivo entre ambos grupos con respecto al subgrupo Edad

Edad	No AFL n(%)	AFL con P n(%)	p*
≤ 30 años	11/89 (12,3%)	17/104 (16,3%)	0,433
>30 años	26/355 (7,3%)	29/345 (8,4%)	0,595

n (%): recuento y porcentaje

AFL: apoyo de la fase lútea; P: progesterona

p*: nivel de significación estadística obtenido mediante comparación de proporciones con pruebas ji-cuadrado

- IMC: no se hallaron diferencias significativas en cuanto a la tasa de parto con RN vivo entre el grupo que no recibió AFL y el grupo que recibió AFL con P cuando se compararon pacientes con normopeso ($IMC < 25$) frente a pacientes con sobrepeso-obesidad ($IMC \geq 25$) (Tabla VI).

Tabla VI. Parto con RN vivo entre ambos grupos con respecto al subgrupo IMC

IMC	No AFL n(%)	AFL con P n(%)	p*
$< 25 \text{ kg/m}^2$	15/270 (5,6%)	25/268 (9,3%)	0,095
$\geq 25 \text{ kg/m}^2$	22/174 (12,6%)	21/181 (11,6%)	0,764

n (%): recuento y porcentaje

IMC: índice de masa corporal; AFL: apoyo de la fase lútea; P: progesterona

p*: nivel de significación estadística obtenido mediante comparación de proporciones con pruebas ji-cuadrado

- **REM:** no se hallaron diferencias significativas en cuanto a la tasa de parto con RN vivo entre el grupo que no recibió AFL y el grupo que recibió AFL con P cuando se compararon los ciclos con factor masculino moderado (REM 3-5 millones spz), factor masculino leve (REM 5-10 millones) o sin factor masculino (REM >10 millones) (Tabla VII).

Tabla VII. Parto con RN vivo entre ambos grupos con respecto al subgrupo REM (n=893)

REM	No AFL n(%)	AFL con P n(%)	p*
3-5 millones spz	2/17 (11,8%)	2/23 (8,7%)	0,831
5-10 millones spz	0/63 (0%)	2/57 (3,5%)	0,150
>10 millones spz	35/364 (9,6%)	42/369 (11,4%)	0,435

n (%): recuento y porcentaje

REM: recuento de espermatozoides móviles; AFL: apoyo de la fase lútea; P: progesterona

p*: nivel de significación estadística obtenido mediante comparación de proporciones con pruebas ji-cuadrado

- **Diagnóstico de esterilidad:** no se hallaron diferencias significativas en cuanto a la tasa de parto con RN vivo entre el grupo que no recibió AFL y el grupo que recibió AFL con P cuando se compararon los diferentes diagnósticos de esterilidad: factor femenino, E.O.D., factor masculino, esterilidad mixta y ausencia de pareja masculina (Tabla VIII).

Tabla VIII. Parto con RN vivo entre ambos grupos con respecto al subgrupo Diagnóstico de esterilidad (n=893)

Diagnóstico de esterilidad	No AFL n(%)	AFL con P n(%)	p*
F. Femenino	4/34 (11,8%)	4/54 (7,4%)	0,755
E.O.D.	7/146 (4,8%)	7/139 (5%)	0,925
F.Masculino	14/185 (7,6%)	25/194 (12,9%)	0,088
Mixta	3/35 (8,6%)	4/31 (12,9%)	0,865
Sin pareja masculina	9/44 (20,4%)	6/31 (19,3%)	0,907

n (%): recuento y porcentaje

AFL: apoyo de la fase lútea; P: progesterona; E.O.D.: esterilidad de origen desconocido

p*: nivel de significación estadística obtenido mediante comparación de proporciones con pruebas ji-cuadrado

- Tipo de semen: no se hallaron diferencias significativas en cuanto a la tasa de parto con RN vivo entre el grupo que no recibió AFL y el grupo que recibió AFL con P cuando se compararon las IIU realizadas con semen de la pareja frente a las realizadas con semen de donante (Tabla IX).

Tabla IX. Parto con RN vivo entre ambos grupos con respecto al subgrupo Tipo de semen (n=893)

Tipo de semen	No AFL n(%)	AFL con P n(%)	p*
Conyugal	18/333 (5,4%)	30/358 (8,4%)	0,124
Donante	19/111 (17,1%)	16/91 (17,6%)	0,931

n (%): recuento y porcentaje

AFL: apoyo de la fase lútea; P: progesterona

p*: nivel de significación estadística obtenido mediante comparación de proporciones con pruebas ji-cuadrado

- **Número de folículos dominantes:** La tasa de parto con RN vivo en el subgrupo con un folículo dominante el día de la inducción de la ovulación fue de % en el grupo que recibió AFL con P y de % en el grupo que no recibió AFL (diferencia de % con $p=$), mientras que en el subgrupo con dos-tres folículos dominantes fue de % y de % respectivamente (diferencia de %), aunque continuó sin alcanzarse significación estadística ($p=$) (Tabla X).

Tabla X. Parto con RN vivo entre ambos grupos con respecto al subgrupo Número de folículos dominantes el día de inducción de la ovulación (n=893)

Nº folículos dominantes	No AFL n(%)	AFL con P n(%)	p*
Uno	25/284 (8,8%)	27/285 (9,5%)	0,781
Dos-Tres	12/160 (7,5%)	19/164 (11,6%)	0,211

n(%): recuento y porcentaje

AFL: apoyo de la fase lútea; P: progesterona

p*: nivel de significación estadística obtenido mediante comparación de proporciones con pruebas ji-cuadrado

3.2. Tasa de gestación clínica

- Edad: no se hallaron diferencias significativas en cuanto a la tasa de gestación clínica entre el grupo que no recibió AFL y el grupo que recibió AFL con P cuando se compararon las pacientes más jóvenes (≤ 30 años) con respecto a las de más edad (> 30 años) (Tabla XI).

Tabla XI. Gestación entre ambos grupos con respecto al subgrupo Edad (n=893)

Edad	No AFL n(%)	AFL con P n(%)	p*
≤ 30 años	15/89 (16,9%)	22/104 (21,2%)	0,449
> 30 años	34/355 (9,6%)	40/345 (11,6%)	0,385

n (%): recuento y porcentaje

AFL: apoyo de la fase lútea; P: progesterona

p*: nivel de significación estadística obtenido mediante comparación de proporciones con pruebas ji-cuadrado

- IMC: no se hallaron diferencias significativas en cuanto a la tasa de gestación clínica entre el grupo que no recibió AFL y el grupo que recibió AFL con P cuando se compararon pacientes con normopeso (IMC < 25) frente a pacientes con sobrepeso-obesidad (IMC ≥ 25) (Tabla XII).

Tabla XII. Gestación entre ambos grupos con respecto al subgrupo IMC (n=893)

IMC	No AFL n(%)	AFL con P n(%)	p*
< 25 kg/m ²	19/270 (7%)	32/268 (11,9%)	0,052
≥ 25 kg/m ²	30/174 (17,2%)	30/181 (16,6%)	0,866

n (%): recuento y porcentaje

IMC: índice de masa corporal; AFL: apoyo de la fase lútea; P: progesterona

p*: nivel de significación estadística obtenido mediante comparación de proporciones con pruebas ji-cuadrado

- **REM**: no se hallaron diferencias significativas en cuanto a la tasa de gestación clínica entre el grupo que no recibió AFL y el grupo que recibió AFL con P cuando se compararon los ciclos con factor masculino moderado (REM 3-5 millones spz), factor masculino leve (REM 5-10 millones) o sin factor masculino (REM >10 millones) (Tabla XIII).

Tabla XIII. Gestación entre ambos grupos con respecto al subgrupo REM (n=893)

REM	No AFL n(%)	AFL con P n(%)	p*
3-5 millones spz	2/17 (11,8%)	2/23 (8,7%)	0,831
5-10 millones spz	0/63 (0%)	5/57 (8,8%)	0,051
>10 millones spz	47/364 (12,9%)	55/369 (14,9%)	0,435

n (%): recuento y porcentaje

REM: recuento de espermatozoides móviles; AFL: apoyo de la fase lútea; P: progesterona

p*: nivel de significación estadística obtenido mediante comparación de proporciones con pruebas ji-cuadrado

- **Diagnóstico de esterilidad**: no se hallaron diferencias significativas en cuanto a la tasa de gestación clínica entre el grupo que no recibió AFL y el grupo que recibió AFL con P cuando se compararon los diferentes diagnósticos de esterilidad: factor femenino, E.O.D., factor masculino, esterilidad mixta y ausencia de pareja masculina (Tabla XIV).

Tabla XIV. Gestación entre ambos grupos con respecto al subgrupo Diagnóstico de esterilidad (n=893)

Diagnóstico de esterilidad	No AFL n(%)	AFL con P n(%)	p*
F. Femenino	4/34 (11,8%)	4/54 (7,4%)	0,755
E.O.D.	8/146 (5,5%)	11/139 (7,9%)	0,410
F.Masculino	21/185 (11,3%)	33/194 (17%)	0,115
Mixta	6/35 (17,1%)	5/31 (16,1%)	0,912
Sin pareja masculina	10/44 (22,7%)	9/31 (29%)	0,536

n (%): recuento y porcentaje

AFL: apoyo de la fase lútea; P: progesterona; E.O.D.: esterilidad de origen desconocido

p*: nivel de significación estadística obtenido mediante comparación de proporciones con pruebas ji-cuadrado

- Tipo de semen: no se hallaron diferencias significativas en cuanto a la tasa de gestación clínica entre el grupo que no recibió AFL y el grupo que recibió AFL cuando se compararon las IIU realizadas con semen de la pareja frente a las realizadas con semen de donante (Tabla XV).

Tabla XV. Gestación entre ambos grupos con respecto al subgrupo Tipo de semen (n=893)

Tipo de semen	No AFL n(%)	AFL con P n(%)	p*
Conyugal	25/333 (7,5%)	38/358 (10,6%)	0,156
Donante	24/111 (21,6%)	24/91 (26,3%)	0,429

n (%): recuento y porcentaje

AFL: apoyo de la fase lútea; P: progesterona

p*: nivel de significación estadística obtenido mediante comparación de proporciones con pruebas ji-cuadrado

- **Número de folículos dominantes**: La tasa de gestación clínica en el subgrupo con un folículo dominante el día de la inducción de la ovulación fue de 12,3% en el grupo que recibió AFL con P y de 10,9% en el grupo que no recibió AFL (diferencia de 1,4% con $p=0,706$), mientras que en el subgrupo con dos-tres folículos dominantes fue de 16,5% y de 11,3% respectivamente (diferencia de 5,2%), aunque continuó sin alcanzarse significación estadística ($p=0,232$) (Tabla XVI).

Tabla XVI. Gestación entre ambos grupos con respecto al subgrupo Número de folículos dominantes el día de inducción de la ovulación (n=893)

Nº folículos dominantes	No AFL n(%)	AFL con P n(%)	p*
Uno	31/284 (10,9%)	35/285 (12,3%)	0,706
Dos-Tres	18/160 (11,3%)	27/164 (16,5%)	0,232

n(%): recuento y porcentaje

AFL: apoyo de la fase lútea; P: progesterona

p*: nivel de significación estadística obtenido mediante comparación de proporciones con pruebas ji-cuadrado

VI. DISCUSIÓN

VI. DISCUSIÓN

La IIU es una de las técnicas de reproducción más utilizadas para mejorar las posibilidades de concepción en parejas con subfertilidad. Una de las cuestiones no resueltas aún en esta técnica es la necesidad o no de utilizar apoyo de la fase lútea. A partir de estudios realizados con ciclos de FIV, se sabe que la hiperestimulación ovárica controlada produce una fase lútea deficiente debido probablemente a la existencia de un gran número de cuerpos lúteos. Sin embargo, en IIU normalmente se utiliza una estimulación suave del ovario, cuyo objetivo es la producción de un número reducido de folículos (entre uno y tres). Es en estos casos, con un escaso número de cuerpos lúteos, donde permanece especialmente abierta la cuestión de si existe o no una deficiencia de la fase lútea.

En nuestra Unidad se realizan inseminaciones con estimulación ovárica, si bien ésta se realiza de forma suave, ya que la finalidad de la misma es conseguir un solo folículo por ciclo, con un máximo de tres. En estas circunstancias, como resultado de nuestro estudio hemos observado una tasa de gestación clínica y de parto con recién nacido vivo ligeramente mayor en el grupo que recibió apoyo de la fase lútea con progesterona frente al grupo que no recibió dicho apoyo, *pero sin que dichas diferencias sean estadísticamente significativas*. Por tanto, no podemos afirmar que existan diferencias entre los ciclos de IIU con apoyo de la fase lútea y aquellos que no lo reciben. Estos resultados se confirman en todos los parámetros estudiados (tasa de parto con RN vivo, tasa de gestación clínica, tasa de aborto).

Como aspecto destacable podemos afirmar que nuestro trabajo es el *estudio prospectivo en IIU con el mayor número de casos hasta la fecha* en el que se han comparado ciclos estimulados de manera suave exclusivamente con

gonadotropinas, llegando incluso al doble de casos incluidos en determinados estudios previos.^{58,60} También es importante mencionar que el *objetivo principal de nuestro estudio haya sido la tasa de parto con recién nacido vivo*, y no sólo la tasa de gestación clínica.

Además, *ambos grupos son homogéneos* en cuanto a las características demográficas (edad, IMC, diagnóstico de esterilidad) y a los datos de los ciclos de estimulación ovárica (días de estimulación, REM, tipo de semen, medicación usada para la estimulación ovárica, número de folículos dominantes el día de la inducción de la ovulación), sin hallarse diferencias estadísticamente significativas en la distribución de dichas variables entre ambos grupos.

Estos resultados persisten independientemente de los subgrupos de estudio que se han realizado, ya sea por edad, IMC, REM, diagnóstico de esterilidad, tipo de semen utilizado, número de folículos ≥ 17 mm el día de administración de la hCG, al analizar el efecto del AFL con P sobre la tasa de gestación clínica, sin hallarse tampoco diferencias significativas entre dichos subgrupos al estudiar la tasa de parto con recién nacido vivo entre aquellos ciclos que recibieron progesterona como apoyo de la fase lútea y los que no recibieron apoyo. No obstante, hay que hacer constar que el número de casos que se compara al analizar los distintos subgrupos no tiene suficiente potencia estadística como para establecer con la certeza adecuada la no diferencia entre ambos grupos de estudio.

Es de destacar, que en todas las comparaciones se obtienen tasas de gestación clínica y de parto con recién nacido vivo superiores en el grupo con progesterona, aunque siempre sin alcanzar significación estadística. Esto podría estar indicando que probablemente haya algún subgrupo de ciclos o de pacientes que pudiera beneficiarse de la administración de progesterona en fase lútea. A este

respecto, cabe destacar, que al estudiar el subgrupo de ciclos con una estimulación más intensa (dos o tres folículos dominantes en lugar de uno solamente), las diferencias en la tasa de gestación clínica y en la tasa de parto con recién nacido vivo aumentaron entre los grupos de estudio. Así, la diferencia en la tasa de gestación clínica entre ambos grupos de estudio fue de 1,4% cuando se compararon los ciclos con un solo folículo dominante (12,3 vs 10,9%, $p= 0,706$), mientras que dicha diferencia se elevó hasta el 5,2% cuando la comparación se hizo entre los ciclos con dos-tres folículos dominantes (16,5% vs 11,3%, $p= 0,232$). Lo mismo ocurrió cuando lo estudiado era la tasa de RN vivo, encontrándose una diferencia de 0,7% en los ciclos con un solo folículo y de 4,1% en los de dos-tres folículos. No obstante, en ningún caso se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas.

Un aspecto negativo que podría achacarse a nuestro estudio es que no se determinaron niveles plasmáticos de progesterona en ninguna de nuestras pacientes. Es sabido que en los ciclos con hiperestimulación ovárica existen niveles elevados de esteroides en sangre (progesterona y estradiol), pero en nuestro estudio hemos comparado exclusivamente ciclos con estimulación suave. Además, al poseer nuestro estudio un diseño aleatorizado y con un gran número de casos, asumimos que ambos grupos debían ser comparables también en este aspecto. No hemos creído relevante esta cuestión, que, de haberla estudiado, hubiera sobrecargado sobremanera el trabajo y los costes del estudio.

Otro aspecto que no se ha tenido en cuenta en nuestro estudio ha sido el nivel plasmático de estradiol o el número de folículos intermedios (entre 12 y 16 mm) que tenían las pacientes el día de la administración de hCG. Estos datos, de haberlos tenido, nos habrían ayudado a valorar mejor el grado de estimulación ovárica que habían alcanzado nuestras pacientes, cuestión que puede resultar de

interés a la hora de comparar nuestros resultados con los de otros autores. Sin embargo, en la metodología habitual de trabajo que se realiza en nuestra Unidad no se realiza medición de estradiol en los ciclos de inseminación por considerarse de poco valor en la práctica diaria. La valoración de folículos intermedios sí es un parámetro que se suele tener en cuenta, especialmente en situaciones en las que hay que tomar una decisión sobre la cancelación o no del ciclo por riesgo de embarazo múltiple. No obstante no es un parámetro que se tenga en cuenta la mayor parte de las veces, pues la estimulación en nuestra Unidad es muy suave en la mayor parte de los ciclos y sólo en casos excepcionales (normalmente mujeres con S.O.P.) hay dudas sobre esta cuestión.

Hasta la fecha existen sólo cinco ensayos clínicos aleatorizados que hayan estudiado esta misma cuestión (Tabla XVII).^{58,60,63} Sin embargo, dichos trabajos son muy heterogéneos en su metodología y llegan a conclusiones dispares, por lo que no es posible establecer un criterio claro a partir de los mismos.

Nuestros resultados coinciden en lo fundamental con dos de los ensayos clínicos existentes en la literatura médica (Kyrou D⁶² y Ebrahimi M⁶³), a pesar de que entre estos trabajos existen evidentes diferencias de metodología, tanto en el tipo de pacientes estudiado, como en la manera y grado de estimulación ovárica. En ninguno de ellos se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la tasa de embarazo, tasa de aborto o tasa de nacimientos entre el grupo con apoyo de la fase lútea con progesterona y el grupo sin apoyo de la fase lútea.

Kyrou D⁶² en un estudio prospectivo aleatorizado realizado en 2010, llegó a la conclusión de que el suplemento rutinario de la fase lútea con progesterona vaginal no parecía mejorar la tasa de gestación en mujeres normoovuladoras

estimuladas con citrato de clomifeno y sometidas a IIU. El estudio fue prematuramente cancelado por la baja tasa total de gestación que se halló. Se incluyeron 400 pacientes en el estudio, realizando un ciclo de IIU tras estimulación con citrato de clomifeno cada una de ellas. En el grupo de estudio se incluyeron 196 pacientes y en el grupo control, 204 pacientes. El grupo de estudio presentó una media de 1,2 folículos dominantes, con 0,3 folículos intermedios de media, mientras que el grupo control presentó 1,3 folículos dominantes, con 0,3 folículos intermedios, resultado similar al nuestro. Los grupos fueron homogéneos en cuanto a los datos demográficos y a las características de desarrollo de los ciclos (Anexo G TOA I). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de gestación clínica entre ambos grupos (8,7% vs 9,3%, $p=0,82$). Tampoco hubo diferencias en la tasa de aborto (1,5% vs 2%, $p=0,78$). La tasa de gestación múltiple fue del 0,5% en el grupo de estudio frente a 1% en el grupo control (Anexo G TOA II).

Otro estudio prospectivo aleatorizado realizado por **Ebrahimi M**⁶³ también en 2010 concluyó que la administración de progesterona vaginal como AFL no mejoraba los resultados reproductivos en ciclos estimulados de IIU. Un total de 200 parejas realizaron 511 ciclos de IIU tras estimulación ovárica con citrato de clomifeno y hMG, de los cuales, 252 ciclos recibieron AFL con progesterona y 259 no recibieron AFL. Los grupos fueron homogéneos en cuanto a los datos demográficos y a las características de desarrollo de los ciclos (Anexo G TOA III). La tasa de gestación clínica por ciclo fue similar en el grupo que recibió progesterona y en el grupo control (11,5% y 10%, respectivamente). Tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la tasa de parto con recién nacido vivo por ciclo entre el grupo de estudio y el grupo control (7,5% y

5'7%, respectivamente). Estos resultados fueron similares a los nuestros. La tasa de gestación múltiple también fue similar entre el grupo de estudio y el grupo control (8'5% y 10'3%, respectivamente). La media de folículos dominantes fue de 2'02 en el grupo de estudio, con una media de 1'5 folículos intermedios, frente a 2'2 folículos dominantes en el grupo control, junto con una media de folículos intermedios de 1'5 (Anexo G TOA IV). En nuestro estudio, la media de folículos dominantes el día de la inducción de la ovulación fue menor, lo que podría explicar la menor tasa de gemelaridad de nuestras pacientes.

Por el contrario, los resultados de otros tres ensayos clínicos parecen llegar a conclusiones opuestas a nuestros resultados. Un ensayo prospectivo aleatorizado realizado por **Erdem**⁵⁸ en 2009 encontró un efecto beneficioso del apoyo de la fase lútea con progesterona en la tasa de embarazo en pacientes con infertilidad de origen desconocido que se sometieron a IIU. 214 pacientes recibieron FSH recombinante durante 427 ciclos de IIU. De ellas, 109 pacientes recibieron AFL con progesterona vaginal (gel) y 105 no recibieron AFL. Los grupos fueron homogéneos en cuanto a los datos demográficos y a las características de desarrollo de los ciclos (Anexo G TOA V). La tasa de gestación clínica por ciclo fue significativamente mayor en el grupo que recibió progesterona (21,1% frente a 12'7%, respectivamente). La tasa de recién nacido vivo por ciclo fue también significativamente mayor en pacientes con AFL (17,4% frente a 9'3%, respectivamente). No se hallaron diferencias significativas en la tasa de aborto clínico por ciclo entre ambos grupos. Es de destacar que en este estudio, se observó una respuesta multifolicular con más de un folículo dominante (media de 1'6 en el grupo de estudio y 1'5 en el grupo control) y casi de tres folículos

intermedios (media de 2'9 en el grupo de estudio y 2'8 en el grupo control) el día de la administración de hCG (Anexo G TOA VI). Probablemente, el nivel de estimulación de sus pacientes probablemente era superior al de las nuestras, ya que tanto la media de folículos dominantes, como la de folículos intermedios parecen superiores a la de nuestras pacientes (aunque no tenemos una medición de los folículos intermedios en nuestros ciclos, podemos asegurar que la mayor parte de los mismos presentaron una menor cantidad de folículos intermedios que la dada por estos autores). Además, su tasa de gestación gemelar-múltiple fue casi del doble que la nuestra (9'6% frente a 5'4%) y, a pesar de que su protocolo de cancelación era similar al nuestro (más de 3 folículos dominantes el día de la hCG), sorprendentemente tuvieron dos casos de gestación cuádruple. Todo esto sugiere que la estimulación ovárica de sus pacientes era superior a la de las nuestras, por lo que no se puede excluir que en ese ambiente hiperestrogénico y con una mayor cantidad de cuerpos lúteos, la fases lúteas de estos ciclos fuesen insuficientes por un mecanismo similar al que ocurre durante los ciclos de FIV-ICSI.

Una revisión basada en la evidencia realizada por **Cohlen**⁵⁹ en 2009 revisó el ensayo de Erdem, recomendando también el apoyo de la fase lútea en ciclos de IIU sólo cuando se hubiera probado su coste-efectividad. En su crítica, menciona como aspecto positivo que era un ensayo aleatorizado, con un diseño paralelo y que la tasa de parto con recién nacido vivo por pareja fuera uno de los principales resultados estudiados. Como aspecto negativo critica la ausencia de enmascaramiento y que el diseño no fuera doble ciego con uso de placebo, además, la tasa de embarazo espontáneo entre las parejas del estudio fue de casi un 30%, lo que hace pensar si realmente eran infértiles dichas parejas, y la tasa de gestaciones

múltiples fue muy elevada. Además, no se realizó análisis coste-efectividad. Cohlen concluyó que era necesario un ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, con análisis coste-efectividad para confirmar estos prometedores resultados.

Lo mismo cabe decir de los otros dos trabajos que obtienen resultados opuestos a los nuestros (Maher MA et al.⁶⁰ y Agha-Hosseini M et al.⁶¹). Un estudio prospectivo aleatorizado realizado por **Maher**⁶⁰ en 2011 describió que la tasa de gestación clínica por paciente fue significativamente mayor en ciclos apoyados con progesterona vaginal que en ciclos que no recibieron progesterona, cuando se utilizó FSH recombinante para la estimulación ovárica. 71 pacientes realizaron 258 ciclos de IIU, de los cuales, 132 recibieron AFL con progesterona y 126 se incluyeron en el grupo control. Los grupos fueron homogéneos en cuanto a los datos demográficos y a las características de desarrollo de los ciclos (Anexo G TOA VII). La tasa de gestación clínica por paciente fue mayor en aquellas que recibieron AFL con progesterona (gel vaginal) que en las pacientes que no recibieron progesterona (54'92% frente a 35'21%, respectivamente) con un resultado estadísticamente significativo, aunque la diferencia en la tasa de gestación clínica por ciclo no resultó estadísticamente significativa (29'54% frente a 19'84% respectivamente, con $p=0,07$). La tasa de recién nacido vivo también fue mayor por ciclo en aquellas pacientes que recibieron progesterona frente a aquellas que no recibieron AFL (18'9% frente a 5'5%, respectivamente), con diferencias estadísticamente significativas (Anexo G TOA VIII). En nuestro trabajo, el número de ciclos estudiado fue mucho mayor ($n=893$ ciclos), y al igual que este ensayo clínico, no se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la tasa de gestación clínica por ciclo. El objetivo de este estudio fue obtener 2-3

folículos maduros en cada ciclo antes de la IIU (con criterio de cancelación si se observaban más de tres folículos dominantes el día de la administración de la hCG), obteniendo resultados pobres en aquellos ciclos con sólo un folículo dominante; por tanto, consideraron que este beneficio del AFL con progesterona se debía a que estos ciclos eran multifoliculares (como en FIV). No podemos saber la media de folículos dominantes el día de inducción de la ovulación en este ensayo, pero el autor sugiere que el objetivo fue conseguir 2-3 folículos dominantes. También afirma que observaron resultados pobres en los ciclos en los que obtuvieron sólo un folículo dominante, y en nuestro estudio, más del 60% de nuestros ciclos contaron sólo con un folículo dominante.

Agha-Hosseini⁶¹ realizó un ensayo prospectivo aleatorizado en 2012, demostrando que en pacientes con esterilidad de origen desconocido y factor masculino moderado, el AFL con progesterona se asoció con una tasa de gestación clínica significativamente mayor que en pacientes que no recibieron progesterona. 290 pacientes fueron incluidas en el estudio, realizando un ciclo cada una de ellas, de los cuales, 148 ciclos recibieron progesterona y 142 no recibieron AFL. La estimulación ovárica se realizó de cuatro formas distintas: 38 pacientes recibieron citrato de clomifeno, 94 pacientes recibieron letrozol, 66 recibieron citrato de clomifeno + hMG, y 87 recibieron letrozol + hMG. El número medio de folículos dominantes fue de 1'6 en el grupo que recibió progesterona, con 2'9 folículos intermedios de media, frente a una media de 1'4 folículos dominantes en el grupo control, con 2'7 folículos intermedios de media. Los grupos fueron homogéneos en cuanto a los datos demográficos y a las características de desarrollo de los ciclos (Anexo G TOA IX). La tasa de gestación clínica por ciclo fue significativamente mayor en aquellos ciclos que recibieron AFL con progesterona que en aquellos que

no recibieron apoyo (24'3% frente a 14'1% respectivamente). No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la tasa de aborto y la tasa de gestación múltiple (Anexo G TOA X). Las limitaciones de este estudio fueron la ausencia de uso de placebo en el grupo control y el uso de distinta medicación para la estimulación ovárica. El número de folículos dominantes y folículos intermedios el día de la inducción de la ovulación fue muy similar a la respuesta multifolicular observada por Erdem en su ensayo del 2009⁵⁸, por lo que pensamos que sus resultados y la mejor tasa de embarazo en el grupo con progesterona pueden deberse a las mismas razones que hemos aducido anteriormente (existencia de ciclos con respuesta mayoritariamente multifolicular).

Nuestros resultados indican que en la actualidad no existe una clara evidencia para el uso generalizado de la progesterona como apoyo de la fase lútea en ciclos de inseminación estimulados de manera suave. Máxime si tenemos en cuenta las conclusiones del grupo de trabajo de Capri de la **ESRHE**³¹, reunido en 2.009 para consensuar las evidencias hasta el momento acerca de la inseminación intrauterina. Dicho grupo, tras una revisión de la literatura, describe una tasa de gestación por ciclo del 12% en ciclos de IIU estimulados con FSH, con una tasa de gestación múltiple del 13% y concluye que ciclos estimulados moderadamente (1-2 folículos) puede reducir el coste y la tasa de gestación múltiple, aunque requiere mayor número de ciclos de tratamiento. Aunque no llegó a ninguna conclusión firme en el asunto del apoyo de la fase lútea, con progesterona o con hCG, limitándose a no recomendar dicho tratamiento en el caso de ciclos no estimulados o con estimulación suave (1 ó 2 folículos), ya que no se hallaron pruebas biológicas o empíricas para recomendarlo. Concluye que el suplemento con progesterona,

hCG u otras sustancias se ha establecido en la práctica clínica a pesar de la ausencia de efectividad.

El persistente aumento, aunque modesto, de gestación clínica en los ciclos apoyados con progesterona en todos los ensayos llevados a cabo hasta la fecha, puede indicar que tal vez exista un subgrupo de ciclos o de pacientes que pudiera beneficiarse de este tratamiento, aunque en la actualidad dicho grupo no ha sido aún claramente reconocido. Se necesitan estudios aleatorizados más amplios y con diferentes subgrupos de estudio para poder establecer qué pacientes o ciclos de inseminación pueden beneficiarse del uso de la progesterona en fase lútea.

VII. CONCLUSIONES

VII. CONCLUSIONES

1. La progesterona micronizada como apoyo a la fase lútea no parece influir sobre la tasa de parto con **recién nacido vivo** (procedente de gestación única o múltiple) en los ciclos con estimulación suave de inseminación intrauterina.

2. El apoyo de la fase lútea tampoco parece influir sobre la tasa de **gestación clínica** ni sobre la evolución de dichas gestaciones: **aborto clínico, embarazo ectópico y gestación única o gemelar**.

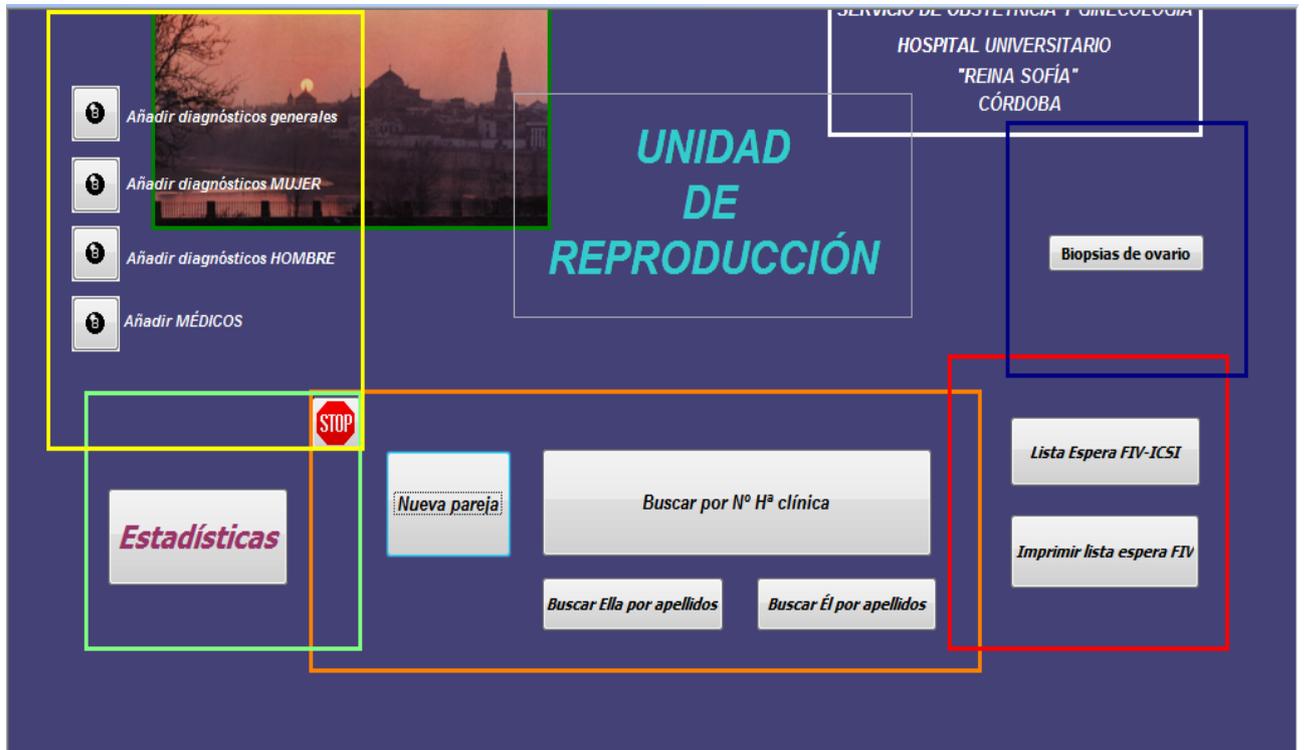
3. No se halló ningún subgrupo de pacientes en el cual influyera el apoyo de la fase lútea con progesterona sobre la tasa de gestación clínica ni tampoco sobre la tasa de recién nacido vivo.

4. De acuerdo a los resultados de nuestro estudio, el apoyo de la fase lútea con progesterona debería de administrarse solamente en los ciclos de IIU con una estimulación ovárica elevada (más de un folículo dominante o un folículo dominante junto con varios folículos intermedios), aunque reconocemos la ausencia de evidencia robusta para estos casos.

VIII. ANEXOS

VIII. ANEXOS

Anexo A. Hoja de recogida de datos para la base de datos



UNIDAD REPRODUCCION - [CONSULTA : Formulario]

Archivo Edición Insertar Registros Ventana ? Escribe una pregunta

Hª clínica: Hª clínica el:

Datos primera cita Estudio: Nº:

Fecha 1ª consulta en Unidad Reproducción de HURS:

Medico: Remitidos desde: Población de procedencia:

Factores influyentes sobre tasa de fertilidad

Años de esterilidad de la pareja:

Ella: F Nacimiento: Edad: Fumadora: Peso: Talla (cm): IMC: 0

FSH: Estradiol: LH: TSH: PRL: Testost.: Cariotipo: HSG:

Él: Edad: Seminograma: Volumen: Espermatozoides/mL: A+B: Euforismo: % REM: Resumen:

Cariotipo el: TESE: Fecha: Resumen de informe TESE:

Diagnóstico

Diagnóstico General:

Diagnóstico ella:

Diagnóstico él:

Observaciones:

Registro: 1 de 1

ES 20:31 23/03/2014

Anexo B. Consentimiento informado IIU**JUNTA DE ANDALUCÍA****CONSEJERÍA DE SALUD****FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO**

Orden de 8 de julio de 2009 (BOJA nº 152 de fecha 6 de agosto) por la que se dictan instrucciones a los Centros del Sistema Sanitario Público de Andalucía, en relación al procedimiento de Consentimiento Informado.

CENTRO SANITARIO HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA. CÓRDOBA	SERVICIO DE UNIDAD DE GESTIÓN CLÍNICA DE LA MUJER
1 DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA (*) INSEMINACIÓN ARTIFICIAL	
<p>Este documento sirve para que usted, o quien lo represente, dé su consentimiento para esta intervención. Eso significa que nos autoriza a realizarla.</p> <p>Puede usted retirar este consentimiento cuando lo desee. Firmarlo no le obliga a usted a hacerse la intervención. De su rechazo no se derivará ninguna consecuencia adversa respecto a la calidad del resto de la atención recibida. Antes de firmar, es importante que lea despacio la información siguiente.</p> <p>Díganos si tiene alguna duda o necesita más información. Le atenderemos con mucho gusto.</p> <p>(*) Indicar el nombre del procedimiento/intervención a realizar; si es posible, además del nombre técnico que siempre debe figurar, puede tratar de expresarlo con un nombre más sencillo.</p>	
1.1 LO QUE USTED DEBE SABER:	
EN QUÉ CONSISTE. PARA QUÉ SIRVE:	
<p>Es una técnica de reproducción asistida sencilla que consiste en el depósito de espermatozoides de manera no natural en el útero de la mujer con el fin de conseguir un embarazo.</p>	
CÓMO SE REALIZA:	
<p>La inseminación artificial se puede llevar a cabo durante el ciclo natural, o después de un proceso de estimulación ovárica. La tasa de embarazo es significativamente mayor en los ciclos estimulados que en los espontáneos.</p> <p>La estimulación de los ovarios se realiza mediante el uso de fármacos cuya acción es similar a la de ciertas hormonas producidas por la mujer. La finalidad de este tratamiento es obtener el desarrollo de uno o varios folículos, en cuyo interior están los óvulos. Este proceso se controla habitualmente mediante ecografías vaginales, complementadas en ocasiones con ciertas determinaciones hormonales. Una vez obtenido el desarrollo adecuado del folículo(-s), se programa el momento más adecuado para realizar la inseminación. El día indicado se recogerá el semen mediante masturbación o por descongelación de muestras previamente congeladas y el laboratorio las procesarán a fin de seleccionar los espermatozoides de mejor calidad. Según el motivo de la esterilidad, el semen podrá ser de su pareja o de un donante. En mi caso, será:</p> <p style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> semen de mi pareja <input type="checkbox"/> semen de un donante </p> <p>Una vez procesada la muestra de semen, se procederá a la introducción del mismo en el interior del útero mediante un catéter fino y flexible; este procedimiento es indoloro y no requiere anestesia, hospitalización, ni reposo.</p> <p>Una vez realizada la inseminación se podrá aconsejar algún tratamiento hormonal, con la finalidad de favorecer la posible gestación.</p>	

1

<p>QUÉ EFECTOS LE PRODUCIRÁ:</p> <p>En general no existe ningún problema durante el procedimiento. La estimulación del ovario implica la necesidad de autoinyectarse hormonas a diario conforme a la indicación de su ginecólogo o ginecóloga. Durante el tratamiento hormonal y tras la inseminación podrá notar malestar leve abdominal y/o mamario. El día de la inseminación también podrá tener manchado vaginal escaso.</p>
<p>EN QUÉ LE BENEFICIARÁ:</p> <p>La inseminación artificial incrementa las posibilidades de embarazo en parejas con determinados problemas de fertilidad, ya sean de causa femenina, masculina o de causa desconocida. La tasa de embarazo por ciclo realizado varía en función de ciertas circunstancias (edad de la mujer, estado hormonal, causa de la esterilidad, etc.) entre el 10% y 14%.</p> <p>La baja calidad del semen disminuye considerablemente las posibilidades de éxito. La probabilidad de aborto y de malformaciones fetales una vez conseguido el embarazo mediante inseminación artificial, son las mismas que las de un embarazo natural, salvo en casos de embarazo múltiple.</p>
<p>OTRAS ALTERNATIVAS DISPONIBLES EN SU CASO:</p> <p>Si tras 2 ó 3 ciclos no se consigue ovulación, se recomienda reevaluar el caso y plantear medidas terapéuticas complementarias (pérdida de peso, aumento de dosis, asociación de otros medicamentos, etc.). Igualmente, si habiendo conseguido ovulación, no se consigue embarazo tras varios ciclos de inseminación artificial (4 en caso de semen conyugal y 6 en caso de semen de donante), se recomienda reevaluar el caso y replantearse otras técnicas de reproducción (fecundación in vitro) o considerar otras alternativas.</p> <p>En su caso:</p>

001530

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD

CENTRO SANITARIO	SERVICIO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA
<p>QUÉ RIESGOS TIENE: Cualquier actuación médica tiene riesgos. La mayor parte de las veces los riesgos no se materializan, y la intervención no produce daños o efectos secundarios indeseables. Pero a veces no es así. Por eso es importante que usted conozca los riesgos que pueden aparecer en este proceso o intervención.</p> <ul style="list-style-type: none"> • LOS MÁS FRECUENTES: <ul style="list-style-type: none"> - Embarazo múltiple (5-10% gemelar, < 1% múltiple). - Dolor cólico. - Sangrado escaso cervical. • LOS MÁS GRAVES: <ul style="list-style-type: none"> - Síndrome de hiperestimulación ovárica: respuesta exagerada al tratamiento de estimulación del ovario (se producen muchos óvulos). Puede ser leve, moderado o grave. En el último caso (<1%) requerirá ingreso hospitalario por posibles alteraciones de la coagulación sanguínea, función renal o hepática y es más frecuente y grave en caso de producirse embarazo. Puede precisar hospitalización y tratamiento médico-quirúrgico y sólo excepcionalmente se hace aconsejable la interrupción del embarazo. - Embarazo ectópico (2- 4%). - Infección del aparato genital de la mujer. • LOS DERIVADOS DE SUS PROBLEMAS DE SALUD: 	
<p>SITUACIONES ESPECIALES QUE DEBEN SER TENIDAS EN CUENTA: Las personas portadoras de enfermedades transmisibles por el semen deben acudir a centros con laboratorio de seguridad biológica. No aceptación por algún miembro de la pareja. Existencia de enfermedad física o psíquica que contraindique el embarazo.</p> <p>Pueden existir circunstancias que aumenten la frecuencia y gravedad de riesgos y complicaciones a causa de enfermedades que usted ya padece. Para ser valoradas debe informar a su médico de sus posibles alergias medicamentosas, alteraciones de la coagulación, enfermedades, medicaciones actuales o cualquier otra circunstancia.</p> <p>La inseminación artificial sólo puede llevarse a cabo en mujeres mayores de edad, cuando haya posibilidades razonables de éxito y no suponga riesgo grave para la salud de la mujer o de la posible descendencia.</p>	
<p>OTRAS INFORMACIONES DE INTERÉS (a considerar por el/la profesional):</p>	

001530

JUNTA DE ANDALUCIA

CONSEJERÍA DE SALUD

OTRAS CUESTIONES PARA LAS QUE LE PEDIMOS SU CONSENTIMIENTO:

- A veces, durante la intervención, se producen hallazgos imprevistos. Pueden obligar a tener que modificar la forma de hacer la intervención y utilizar variantes de la misma no contempladas inicialmente.

- A veces es necesario tomar muestras biológicas para estudiar mejor su caso. Pueden ser conservadas y utilizadas posteriormente para realizar investigaciones relacionadas con la enfermedad que usted padece. No se usaran directamente para fines comerciales. Si fueran a ser utilizadas para otros fines distintos se le pediría posteriormente el consentimiento expreso para ello. Si no da su consentimiento para ser utilizadas en investigación, las muestras se destruirán una vez dejen de ser útiles para documentar su caso, según las normas del centro. En cualquier caso, se protegerá adecuadamente la confidencialidad en todo momento.

- También puede hacer falta tomar imágenes, como fotos o videos. Sirven para documentar mejor el caso. También pueden usarse para fines docentes de difusión del conocimiento científico. En cualquier caso serán usadas si usted da su autorización. Su identidad siempre será preservada de forma confidencial.

001530

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD

CENTRO SANITARIO	SERVICIO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA
1.2 IMÁGENES EXPLICATIVAS	
En este espacio podrán insertarse con carácter opcional imágenes explicativas, esquemas anatómicos, pictogramas etc. que faciliten y permitan explicar de manera más sencilla la información al paciente.	

001530

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD

CENTRO SANITARIO		SERVICIO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA
2	CONSENTIMIENTO INFORMADO	
2.1	DATOS DEL/DE LA PACIENTE Y DE SU REPRESENTANTE (sólo en caso de incapacidad del/de la paciente)	
APELLIDOS Y NOMBRE, DEL PACIENTE		DNI / NIE
APELLIDOS Y NOMBRE, DEL/DE LA REPRESENTANTE LEGAL		DNI / NIE

2.2	PROFESIONALES QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO DE INFORMACIÓN Y/O CONSENTIMIENTO	
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA

2.3	CONSENTIMIENTO	
Yo, D/Dña _____, manifiesto que estoy conforme con la intervención que se me ha propuesto. He leído y comprendido la información anterior. He podido preguntar y aclarar todas mis dudas. Por eso he tomado consciente y libremente la decisión de autorizarla. También sé que puedo retirar mi consentimiento cuando lo estime oportuno.		
<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Autorizo a que se realicen las actuaciones oportunas, incluyendo modificaciones en la forma de realizar la intervención, para evitar los peligros o daños potenciales para la vida o la salud, que pudieran surgir en el curso de la intervención.		
<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Autorizo la conservación y utilización posterior de mis muestras biológicas para investigación relacionada directamente con la enfermedad que padezco.		
<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Autorizo que, en caso de que mis muestras biológicas vayan a ser utilizadas en otras investigaciones diferentes, los investigadores se pongan en contacto conmigo para solicitarme consentimiento.		
<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Autorizo la utilización de imágenes con fines docentes o de difusión del conocimiento científico.		
NOTA: Márquese con una cruz.		
En	a	de
EL/LA PACIENTE	EL/LA REPRESENTANTE LEGAL (sólo en caso de incapacidad del paciente)	
Fdo.:	Fdo.:	

001530

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD

CENTRO SANITARIO	SERVICIO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA
-------------------------	--

2.4 RECHAZO DE LA INTERVENCIÓN	
Yo, D/Dña. _____, no autorizo a la realización de esta intervención. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida.	
En _____	a _____ de _____ de _____
EL/LA PACIENTE	EL/LA REPRESENTANTE LEGAL (sólo en caso de incapacidad del paciente)
Fdo.:	Fdo.:

2.5 REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO	
Yo, D/Dña _____, de forma libre y consciente he decidido retirar el consentimiento para esta intervención. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida.	
En _____	a _____ de _____ de _____
EL/LA PACIENTE	EL/LA REPRESENTANTE LEGAL (sólo en caso de incapacidad del paciente)
Fdo.:	Fdo.:

001530

Anexo C. Consentimiento informado de entrada en el estudio

ANEXO: Información para los participantes en un Proyecto de Investigación.

Título: Influencia del apoyo de la fase lútea con progesterona en ciclos estimulados de inseminación intrauterina.

La participación en este estudio de investigación médica es voluntario, con derecho de no participación o revocación. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados.

Objetivo: Determinar si la progesterona micronizada como apoyo a la fase lútea aumenta la tasa de embarazos clínicos en los ciclos estimulados de inseminación intrauterina, tanto con semen conyugal como con semen de donante y analizar la efectividad de la influencia del apoyo de la fase lútea sobre la tasa de abortos clínicos, de embarazos ectópicos y de recién nacido vivo.

Diseño: Estudio analítico observacional, prospectivo, aleatorizado, sin enmascaramiento, con grupo de intervención (apoyo de la fase lútea con progesterona) y grupo control (no apoyo de la fase lútea). Unicéntrico, a nivel de la provincia de Córdoba. Con un tamaño de muestra aproximado de 900 ciclos-300 mujeres, y con una duración prevista de 2 años. Cuya variable principal es gestación (sí/no).

Plan de trabajo: no hay modificación con respecto a la estimulación ovárica y a la inseminación intrauterina. Tras la inseminación, el facultativo que la realice asignará ese ciclo a alguno de los grupos de estudio (control o con progesterona), según una tabla de números aleatorios. Aquellas mujeres cuyo ciclo se incluya en el grupo con progesterona harán apoyo de la fase lútea con 200 mg/día de progesterona micronizada natural en cápsulas blandas intravaginal al acostarse, a partir del día siguiente a la realización de la inseminación. En caso de test de embarazo positivo, la progesterona se mantendrá hasta la semana 10 de embarazo. Las mujeres asignadas al grupo control no se pondrán nada.

Criterios de selección: los mismos que para optar a inseminación intrauterina.

Descripción del fármaco: óvulo vaginal con acción gestágena, antiestrogénica y no androgénica. Con indicación terapéutica en trastornos ligados a insuficiencia de progesterona, entre ellos, en el primer trimestre del embarazo como apoyo de la fase lútea en reproducción asistida.

Beneficios del estudio: en estudios realizados anteriormente por otros investigadores se ha observado tanto que aumenta como que no influye sobre la tasa de gestaciones.

Compromiso de confidencialidad: según la ley orgánica de protección de datos de carácter personal 15/1999. Con protección de su intimidad y la imposibilidad de identificación en comunicaciones o publicaciones científicas.

No se derivarán gastos adicionales

Se informará a la paciente de datos relevantes que surgieran durante el desarrollo del estudio y que pudieran influir en la decisión de continuar con el mismo. Se valorará de forma periódica la tasa de gestación en ambos grupos, finalizando de forma anticipada el estudio si se produjera una diferencia significativa en alguno de ellos, dando por concluido el estudio.

Anexo D. Información General de la Progesterona

Mecanismo de acción

Acción gestágena, antiestrogénica, no androgénica y antialdosterona.

Indicaciones terapéuticas y Posología

Oral, cáps.: Trastornos ligados a insuf. de progesterona:

- Irregularidades del ciclo menstrual por disovulación o anovulación, síndrome premenstrual, premenopausia: 200-300 mg/día, 10 días por ciclo, entre el día 17 al 26.

- Coadyuvante estrogénico en menopausia de mujeres no histerectomizadas: 200 mg de progesterona/día asociar durante las 2 últimas sem de cada secuencia mensual del tto. estrogénico + 1 sem de descanso.

Intravaginal, cáps.:

- Reposición progesterónica en deficiencias completas de ovario (donación de ovocitos), como complemento estrogénico: 100 mg/día 13 y 14 del ciclo de transferencia; desde el día 15 a 25 inclusive 100 mg/12 h; a partir del día 26 y si hay embarazo aumentar 100 mg/día por cada sem, máx. 600 mg/8 h. Continuar hasta el día 60.

- Suplemento de la fase lútea en los ciclos de FIV: 400-600 mg/día a partir de iny. de hCG hasta la 12 sem de gestación.

- Suplemento de la fase lútea en ciclos espontáneos o inducidos en mujeres hipofértiles o con esterilidad ¹ ^{aria} ó ² ^{aria} debida a disovulación: 200-300 mg/día a partir del día 17 del ciclo, 10 días y continuar así en ausencia de reglas o embarazo.

- Amenaza de aborto o prevención del aborto reiterado por insuf. lútea: 100-200 mg/12 h.

Gel vaginal:- Suplemento de la fase lútea como parte de la terapia de reproducción asistida: desde el día de transferencia del embrión: 90 mg (1 carga del aplicador)/1 vez día, una vez confirmado embarazo, continuar 30 días.

Tópica. Tto. específico de patología mamaria benigna:

- Mastodias. Tensión mamaria dolorosa: 50 mg (una medida de espátula)/1 vez al día en cada seno, incluso en la menstruación.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad, sangrado vaginal no diagnosticado, cáncer de mama o genitales, porfiria, aborto incompleto, alteración hepática grave (oral), trastornos tromboembólicos, apoplejía cerebral.

Advertencias y precauciones

Depresión, diabetes, I.H. grave (gel vaginal). Excluir hiperplasia endometrial. Examen físico previo al inicio de tto. (mamas y órganos pélvicos). Posible retención de líquidos, puede agravarse en: epilepsia, jaqueca, asma, insuf. cardíaca, I.R.

Insuficiencia hepática

Contraindicado en I.H. grave.(oral). Precaución en I.H. grave (gel vaginal).

Insuficiencia renal

Precaución.

Interacciones

Uso concomitante con otras terapias intravaginales.

Embarazo

No está indicado durante el embarazo, excepto cuando se utiliza en la 1ª etapa del embarazo como parte de reproducción asistida (gel). Administración oral no induce efectos adversos.

Lactancia

Precaución. No se aconseja. Pomada carece de efectos sistémicos, compatible.

Efectos sobre la capacidad de conducir

Riesgo de somnolencia y/o sensaciones vertiginosas relacionadas con el empleo del medicamento, por vía oral, han sido descritos por lo que debe advertirse de esta posibilidad a conductoras de vehículos y utilizadoras de máquinas.

Reacciones adversas

Cefalea; somnolencia; retortijones; dolor en las mamas.

Anexo E. Tabla de variables

Nombre de la variable	Tipo de variable	Unidades de medida/ Categoría
Edad de la paciente	Cuantitativa continua	años
IMC	Cuantitativa continua	kg/m ²
Nivel sérico de FSH	Cuantitativa continua	UI/mL
Nivel sérico de Estradiol	Cuantitativa continua	UI/mL
Diagnóstico general del tipo de esterilidad	Cualitativa policotómica	Factor femenino
		EOD
		Factor masculino
		Mixta
		Sin pareja masculina
REM	Cuantitativa continua	Millones/mL
Medicación usada para la estimulación ovárica	Cualitativa policotómica	Folitropina α
		Folitropina β
		Urofolitropina
		Menotropina
Días de estimulación ovárica	Cuantitativa continua	Días
Tipo de semen	Cualitativa dicotómica	Conyugal
		Donante
Número de folículos dominantes	Cualitativa policotómica	Uno
		Dos
		Tres
Uso de Progesterona	Cualitativa dicotómica	Sí/No
Gestación clínica	Cualitativa dicotómica	Sí/No
RN vivo	Cualitativa dicotómica	Sí/No
Gestación múltiple	Cualitativa dicotómica	Sí/No
Aborto	Cualitativa dicotómica	Sí/No
Gestación ectópica	Cualitativa dicotómica	Sí/No
Gestación con respecto al número de ciclo	Cualitativa policotómica	Primero
		Segundo
		Tercero
		Cuarto

Anexo F. Comité de ética



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

Hospital Universitario Reina Sofía

D. Gregorio Jurado Cáliz, Secretario del Comité de Ética de la Investigación de Córdoba, del que es Presidente D. José Luis Barranco Quintana,

CERTIFICA

Que en la reunión del Comité de Ética de la Investigación de Córdoba celebrada el día 29 de Mayo de 2012 se ha estudiado y evaluado el Proyecto de Investigación titulado: "Influencia del apoyo de la fase lútea con progesterona en ciclos estimulados de inseminación intrauterina", en el que figura como Investigador Principal don Juan Lorente González, adscrito a la UGC de Obstetricia y Ginecología, habiendo considerado los integrantes de dicho Comité que el citado proyecto respeta los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki de 1964, de la Asociación Médica Mundial, y enmiendas posteriores, y en el Convenio del Consejo de Europa de 1996, relativo a los Derechos Humanos y a la Biomedicina, demostrando sus autores conocer suficientemente los antecedentes y el estado actual del tema que proponen investigar, estando bien definidos sus objetivos y siendo adecuada su metodología, por lo que hacen constar la viabilidad en todos sus términos del proyecto de investigación, estimando que los resultados pueden ser de gran interés.

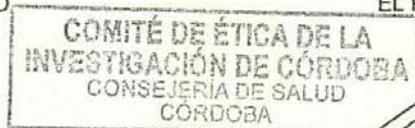
Se hace constar, de acuerdo con el art. 27,5 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, que la presente certificación se emite con anterioridad a la aprobación del acta correspondiente.

En Córdoba, a 30 de mayo de dos mil doce.

EL SECRETARIO

EL PRESIDENTE

Fdo.: Gregorio Jurado Cáliz



Fdo.: José Luis Barranco Quintana

Anexo G. Tablas de otros autores (TOA)

TOA I. Kyrrou et al.

	Progesterone group (n = 196)	No progesterone group (n = 204)
Age (years)	32.1 (3.6)	32.2 (3.9)
BMI (kg/m ²)	22.6 (2.8)	22.4 (2.7)
Cause of infertility (%)		
Male	46 (23.5)	51 (25)
Idiopathic	70 (35.7)	58 (28.5)
Lesbian	56 (28.6)	68 (33.3)
Single mother	24 (12.2)	27 (13.2)
Type of sperm (%)		
Partner	99 (50.5)	91 (44.6)
Donor	97 (49.5)	113 (55.4)
Basal FSH (IU/l)	7.2 (2.1)	7.1 (1.9)
Basal E ₂ (pg/ml)	41.9 (16.8)	41.8 (15.4)
Basal progesterone (ng/ml)	0.6 (0.3)	0.6 (0.2)
Basal LH (mIU/ml)	5.5 (2)	5.6 (2.1)
Length of follicular phase (days)	11.6 (1.6)	11.6 (1.4)
FSH on hCG day (IU/l)	5.4 (3.1)	5.1 (2.1)
E ₂ on hCG day (pg/ml)	513 (248)	504 (306)
Progesterone on hCG day (ng/ml)	0.7 (0.3)	0.6 (0.3)
LH on hCG day (mIU/ml)	10.6 (9.9)	9.2 (6.2)
Endometrial thickness on hCG day (mm)	6.8 (2.1)	6.5 (1.8)
Number of follicles ≥ 17 mm on the day of hCG ^a	1.2 (0.3)	1.3 (0.4)
Number of follicles between 16 and 14 mm on the day of hCG	0.3 (0.5)	0.3 (0.5)

Values are mean (SD) or cases (percentage). No significant differences between the two groups except^a for the number of follicles ≥ 17 mm on day of hCG (P = 0.02). E₂, estradiol.

TOA II. Kyrrou et al.

Table II Treatment outcomes between the study groups.

	Progesterone group	No progesterone group	Difference, % (95% confidence interval)	P
Ongoing pregnancy rate (%)				
Intention-to-treat	17/234 (7.3)	19/218 (8.7)	-1.4 (-6.7, 3.6)	0.61
Per protocol	17/196 (8.7)	19/204 (9.3)	-0.6 (-6.4, 5.2)	0.82
Early pregnancy loss (%)				
Intention-to-treat	3/234 (1.3)	4/218 (1.8)	-0.5 (-3.5, 2.1)	0.72
Per protocol	3/196 (1.5)	4/204 (2.0)	-0.5 (-3.6, 2.7)	0.78
No. of pregnancies (%)				0.74/0.87
Singletons				
Intention-to-treat	16 (6.8)	17 (7.8)	-1.0 (-6.0, 3.9)	
Per protocol	16 (8.2)	17 (8.3)	-0.1 (-5.7, 5.4)	
Twins				
Intention-to-treat	1 (0.4)	2 (0.9)	-0.5 (-2.8, 1.6)	
Per protocol	1 (0.5)	2 (1.0)	-0.5 (-3.0, 2.0)	

TOA III. Ebrahimi et al.*Table 1: Demographic data of patients undergoing treatment with (study group) or without (control group) luteal phase progesterone support*

Variable	Study group	Control group	P-value
No. of couples	98	102	NS
No. of cycles	252	259	NS
Age	27.9 ± 3.3	28.4 ± 4.1	NS
Duration of infertility	4.82 ± 2.6	4.84 ± 2.6	NS
Primary infertility (%)	71.4	69.6	NS
Basal FSH level	6.1 ± 2.7	6.7 ± 2	NS
Basal E ₂ level	33.3 ± 14.9	37.4 ± 12.9	NS
Basal sperm count (×10 ⁶ /mL)	55.3 ± 22.6	66.5 ± 23.5	NS
Basal sperm motility (%)	64.9 ± 12.3	66.4 ± 10.6	NS

TOA IV. Ebrahimi et al.*Table 2: Clinical characteristics of patients undergoing treatment with (study group) or without (control group) luteal phase progesterone support*

Variable	Study group	Control group	P-value
Total hMG dose (IU)	285 ± 103.4	292.6 ± 98	NS
No. of follicles 9-16 mm	1.5 ± 0.7	1.5 ± 0.6	NS
No. of dominant follicles (>16 mm)	2.02 ± 0.75	2.2 ± 0.8	NS
Endometrial thickness on the day of hMG	10.5 ± 1.8	10.6 ± 2.3	NS
Total progressive motile sperm number after sperm preparation(×10 ⁶ /mL)	28.67 ± 9.71	32.95 ± 4.63	NS
Total pregnancy rate per cycle (%)	35/252 (13.5)	29/259 (11.2)	NS
Clinical pregnancy rate per cycle (%)	30/252 (11.5)	26/259 (10.03)	NS
Live birth rate per cycle (%)	19/252 (7.5)	15/259 (5.7)	NS
Clinical pregnancy rate per patient (%)	30/98 (30.6)	26/102 (25.5)	NS
Live birth rate per patient (%)	19/98 (19.4)	15/102 (14.7)	NS
Multiple pregnancy rate (%)	3/35 (8.5)	4/29 (10.3)	NS

TOA V. Erdem et al.

TABLE 1			
Demographic data of patients undergoing treatment with (study group) or without (control group) vaginal progesterone gel.			
	Study group	Control group	
No. of couples	109	105	
No. of cycles	223	204	
Age	30 ± 4.8	29.7 ± 4.3	NS
Primary infertility (%)	64.2	63.8	NS
Duration of infertility	4.7 ± 3.6	5.0 ± 3.3	NS
Basal FSH	7.3 ± 2.3	7.0 ± 2.7	NS
Type of gonadotropin			NS
rec alpha	59 (54.1%)	55 (52.4%)	
rec beta	50 (45.9%)	50 (47.6%)	
Basal sperm count (10 ⁶ /mL)	53 ± 45.3	51.3 ± 38.6	NS
Basal total sperm motility	54.6 ± 18.3	55.1 ± 14.9	NS

Erdem. Luteal support in IUI with gonadotropins. Fertil Steril 2009.

TOA VI. Erdem et al.

TABLE 2			
Cycle characteristics of patients undergoing treatment with (study group) or without (control group) vaginal progesterone gel.			
	Study group	Control group	
Duration of therapy (days)	8.7 ± 2.4	9.1 ± 3.1	NS
Total amount of gonadotropins (IU)	985.2 ± 511.3	937.9 ± 417.6	NS
No. of follicles 9–16 mm	2.9 ± 2.1	2.8 ± 2.1	NS
No. of dominant follicles (>16 mm.)	1.6 ± 0.6	1.5 ± 0.9	NS
Endometrial thickness on the day of hCG	10.9 ± 1.9	10.9 ± 2.0	NS
Total progressive motile sperm number after sperm preparation (×10 ⁶ /mL)	37.2 ± 45.6	48.8 ± 58.0	NS
Type of gonadotropin			NS
rec alpha	116	107	
rec beta	107	97	
Total pregnancy rate per cycle (%)	56/223 (25.1)	28/204 (13.7)	P=.002
Clinical pregnancy rate per cycle (%)	47/223 (21.1)	26/204 (12.7)	P=.028
Live birth rate per cycle (%)	39/223 (17.4)	19/204 (9.3)	P=.016
Clinical pregnancy rate per patient (%)	43/109 (39.4%)	25/105 (23.8%)	P=.01
Live birth rate per patient (%)	39/109 (35.8%)	19/105 (18.1%)	P=.003
Multiple pregnancy rate per cycle	3/223 (1.34%)	4/204 (1.96%)	NS

Erdem. Luteal support in IUI with gonadotropins. Fertil Steril 2009.

TOA VII. Maher et al.**Table 2**

Ovarian cycle parameters for cycles with and without luteal phase support.

	Supported cycles (n=132) Mean (95% CI)	Unsupported cycles (n=126) Mean (95% CI)	p-Value
Number of days of stimulation ^a	7.85 (7.64-8.06)	7.68 (7.46-7.91)	0.29
Total rFSH (IU) ^a	719.32 (692.15-746.49)	686.31 (658.17-714.45)	0.10
Average number of follicles ≥ 17 mm ^b	92 (69.7%)	85 (67.5%)	0.70

rFSH, recombinant follicle-stimulating hormone; CI, confidence interval.

^a Student's t-test.^b Chi-squared test.**TOA VIII. Maher et al.****Table 3**

Pregnancy outcomes for cycles with and without luteal phase support.

	Supported cycles (n=132)	Unsupported cycles (n=126)	Mean (95% CI)	p-Value
Total pregnancy rate/cycle (%)	49/132 (37.1%)	26/126 (20.6%)	2.27 (1.30-3.97)	0.004
Clinical pregnancy rate				
Per cycle (%)	39/132 (29.54%)	25/126 (19.84%)	1.79 (1.04-3.05)	0.07
Per patient (%)	39/71 (54.92%)	25/71 (35.21%)	1.56 (0.85-2.84)	0.016
Livebirth rate including multiple pregnancies				
Per cycle (%)				
Per patient (%)	25/132 (18.9%)	7/126 (5.5%)	3.4 (1.42-8.16)	0.001
	25/71 (35.2%)	7/71 (9.8%)	3.57 (1.95-8.78)	<0.001
Miscarriage rate				
Per cycle (%)	7/132 (5.3%)	7/126 (5.6%)	0.95 (0.32-2.79)	0.92
Per patient (%)	7/71 (9.9%)	7/71 (9.9%)	1.00 (0.33-2.99)	
Multiple pregnancy rate				
Per cycle (%)	4/132 (3%)	0 (0%)		0.04
Per patient (%)	4/71 (5.6%)	0 (0%)		0.04
Ectopic pregnancy rate				
Per cycle (%)	0 (0%)	3/126 (2.4%)		0.08
Per patient (%)	0 (0%)	3/71 (4.2%)		0.07

CI, confidence interval.

Chi-squared test.

TOA IX. Agha-Hosseini et al.**Table 1**
Clinical characteristics of patients.

	Luteal support	Without luteal support	p value
No. of couples	148	142	
No. of cycles	148	142	
Age (years) ^a	27.4 ± 3.7	26.8 ± 3.6	NS
Duration of infertility ^a	3.4 ± 1.3	3.2 ± 1.3	NS
BMI (kg/m ²) ^{a,c}	24.5 ± 3.0	24.0 ± 2.9	NS
Mild male factor ^b	71 (48.0%)	59 (41.5%)	NS
Basal FSH ^a	5.4 ± 3.1	5.1 ± 2.1	NS
Basal LH ^a	5.5 ± 2	5.6 ± 2.1	NS

^a Values are mean ± SD.^b Values are number (percentage).^c Calculated as weight in kilograms divided by the square of height in meters.**TOA X.** Agha-Hosseini et al.**Table 3**
Ovarian cycle parameters and pregnancy outcomes for cycles with and without luteal phase support.

	Luteal phase support	Without luteal phase support	p value
Number of follicles 9–16mm ^a	2.9 ± 2.0	2.7 ± 2.1	NS
Follicle ≥17 mm on the day of HCG ^a	1.6 ± 0.7	1.4 ± 0.8	NS
Biochemical pregnancy rate per cycle (%)	43/148 (29%)	31/142 (21.8%)	0.158
Clinical pregnancy rate per cycle (%)	36/148 (24.3%)	20/142 (14.1%)	0.027
Multiple pregnancy rates per cycle (%)	3/148 (2.02%)	2/142 (1.40%)	NS
Miscarriage rate per cycle (%)	8/148 (5.40%)	6/142 (4.22%)	NS
Ectopic pregnancy rate per cycle (%)	0/148 (0%)	0/142 (0%)	NS

^a Values are mean ± SD.

IX. ÍNDICE DE TABLAS

IX. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I. Característica demográficas y de la estimulación ovárica (n=893)

Características	m±DT	me±RIC	Mín-máx
Edad femenina(años)	32,9±3,4	33,0±4	21-40
IMC (kg/m ²)	24,4±4,5	23,0±6	16-35
Días de estimulación ovárica	8,1±2,6	7,0±3	3-26
REM (x10 ⁶ /ml)	31,2±28,4	21,4±39	3,0-137
Nº folículos dominantes	1,4±0,6	1,0±2	1-3

m±DT: media±desviación típica; me±RIC: mediana±rango intercuartil; mín-máx: mínimo-máximo

IMC: índice de masa corporal; REM: recuperación de espermatozoides móviles

Tabla II. Comparación de ambos grupos en cuanto a las variables edad femenina, IMC, días de estimulación ovárica y REM.

Características		No AFL	AFL con P	p*
Edad femenina (años)	m±DT	33,1 ± 3,3	32,9 ± 3,4	0,277
	me±RIC	34,0 ± 5	33,0 ± 4	
	mín-máx	22-39	21-40	
IMC (kg/m ²)	m±DT	24,3 ± 4,4	24,5 ± 4,7	0,622
	me±RIC	23,0 ± 5	24,0 ± 6	
	mín-máx	17-41	16-40	
Días de estimulación ovárica	m±DT	8,0 ± 2,6	8,2 ± 2,7	0,145
	me±RIC	7,0 ± 3	8,0 ± 3	
	mín-máx	3-26	4-22	
REM (millones)	m±DT	30,1 ± 27,9	32,3 ± 29	0,536
	me±RIC	20,1 ± 35	23,0 ± 35	
	mín-máx	3- 137	3- 137	

m±DT: media±desviación típica; me±RIC: mediana±rango intercuartil; mín-máx: mínimo-máximo

IMC: índice de masa corporal; REM: recuperación de espermatozoides móviles

p*: nivel de significación estadística obtenido mediante la comparación de medias con prueba t de Student o U de Mann-Whitney

Tabla III. Comparación de ambos grupos en cuanto a las siguientes variables

Características		No AFL n (%)	AFL con P n (%)	<i>p</i> *
Diagnóstico general de esterilidad	Factor femenino	34 (7,7%)	54 (12,0%)	0,116
	E.O.D.	146 (32,9%)	139 (31,0%)	
	Factor masculino	185 (41,7%)	194 (43,2%)	
	Mixto	35 (7,9%)	30 (6,7%)	
	Sin pareja masculina	44 (9,9%)	31 (6,9%)	
Tipo de semen	De la pareja	333 (75,0%)	358 (79,7%)	0,107
	De donante	111 (25,0%)	91 (20,3%)	
Número de folículos dominantes	uno	284 (64,0%)	285 (63,5%)	0,734
	dos	143 (32,2%)	142 (31,6%)	
	tres	17 (3,8%)	22 (4,9%)	
Medicación usada para estimulación ovárica	Folitropina α	93 (20,9%)	111 (24,8%)	0,148
	Folitropina β	102 (23,0%)	94 (20,9%)	
	Urofolitropina	90 (20,3%)	81 (18,0%)	
	Menotropina	159 (35,8%)	163 (36,4%)	

n(%): recuento y porcentaje

E.O.D.: esterilidad de origen desconocido; AFL: apoyo de la fase lútea; P: progesterona

*p**: nivel de significación estadística obtenido mediante la comparación de proporciones con pruebas ji-cuadrado para tablas de contingencia

Tabla IV. Resultados sobre la gestación (n=893)

Resultados sobre gestación	No AFL n (%)	AFL con P n (%)	p*
Tasa de gestación clínica	49/444 (11%)	62/449 (13,8%)	0.248
Tasa de aborto	12/444 (2,7%)	16/449 (3,6%)	0.874
Tasa de RN vivo (incluyendo gemelares)	37/444 (8,3%)	46/449 (10,2%)	0.874
Tasa de gestación múltiple	1/49 (0,2%)	5/62 (1,1%)	0.332

n (%): recuento y porcentaje

RN: recién nacido; AFL: apoyo de la fase lútea; P: progesterona

p*: nivel de significación estadística obtenido mediante comparación de proporciones con pruebas ji-cuadrado

Tabla V. Parto con RN vivo entre ambos grupos con respecto al subgrupo Edad

Edad	No AFL n(%)	AFL con P n(%)	p*
≤30años	11/89 (12,3%)	17/104 (16,3%)	0,433
>30años	26/355 (7,3%)	29/345 (8,4%)	0,595

n (%): recuento y porcentaje

AFL: apoyo de la fase lútea; P: progesterona

p*: nivel de significación estadística obtenido mediante comparación de proporciones con pruebas ji-cuadrado

Tabla VI. Parto con RN vivo entre ambos grupos con respecto al subgrupo IMC

IMC	No AFL n(%)	AFL con P n(%)	p*
<25 kg/m ²	15/270 (5,6%)	25/268 (9,3%)	0,095
≥25 kg/m ²	22/174 (12,6%)	21/181 (11,6%)	0,764

n (%): recuento y porcentaje

IMC: índice de masa corporal; AFL: apoyo de la fase lútea; P: progesterona

p*: nivel de significación estadística obtenido mediante comparación de proporciones con pruebas ji-cuadrado

Tabla VII. Parto con RN vivo entre ambos grupos con respecto al subgrupo REM (n=893)

REM	No AFL n(%)	AFL con P n(%)	p*
3-5 millones spz	2/17 (11,8%)	2/23 (8,7%)	0,831
5-10 millones spz	0/63 (0%)	2/57 (3,5%)	0,150
>10 millones spz	35/364 (9,6%)	42/369 (11,4%)	0,435

n (%): recuento y porcentaje

REM: recuento de espermatozoides móviles; AFL: apoyo de la fase lútea; P: progesterona

p*: nivel de significación estadística obtenido mediante comparación de proporciones con pruebas ji-cuadrado

Tabla VIII. Parto con RN vivo entre ambos grupos con respecto al subgrupo Diagnóstico de esterilidad (n=893)

Diagnóstico de esterilidad	No AFL n(%)	AFL con P n(%)	p*
F. Femenino	4/34 (11,8%)	4/54 (7,4%)	0,755
E.O.D.	7/146 (4,8%)	7/139 (5%)	0,925
F.Masculino	14/185 (7,6%)	25/194 (12,9%)	0,088
Mixta	3/35 (8,6%)	4/31 (12,9%)	0,865
Sin pareja masculina	9/44 (20,4%)	6/31 (19,3%)	0,907

n (%): recuento y porcentaje

AFL: apoyo de la fase lútea; P: progesterona; E.O.D.: esterilidad de origen desconocido

p*: nivel de significación estadística obtenido mediante comparación de proporciones con pruebas ji-cuadrado

Tabla IX. Parto con RN vivo entre ambos grupos con respecto al subgrupo Tipo de semen (n=893)

Tipo de semen	No AFL n(%)	AFL con P n(%)	p*
Conyugal	18/333 (5,4%)	30/358 (8,4%)	0,124
Donante	19/111 (17,1%)	16/91 (17,6%)	0,931

n (%): recuento y porcentaje

AFL: apoyo de la fase lútea; P: progesterona

p*: nivel de significación estadística obtenido mediante comparación de proporciones con pruebas ji-cuadrado

Tabla X. Parto con RN vivo entre ambos grupos con respecto al subgrupo Número de folículos dominantes el día de inducción de la ovulación (n=893)

Nº folículos dominantes	No AFL n(%)	AFL con P n(%)	p*
Uno	25/284 (8,8%)	27/285 (9,5%)	0,781
Dos-Tres	12/160 (7,5%)	19/164 (11,6%)	0,211

n(%): recuento y porcentaje

AFL: apoyo de la fase lútea; P: progesterona

p*: nivel de significación estadística obtenido mediante comparación de proporciones con pruebas ji-cuadrado

Tabla XI. Gestación entre ambos grupos con respecto al subgrupo Edad (n=893)

Edad	No AFL n(%)	AFL con P n(%)	p*
≤30años	15/89 (16,9%)	22/104 (21,2%)	0,449
>30años	34/355 (9,6%)	40/345 (11,6%)	0,385

n (%): recuento y porcentaje

AFL: apoyo de la fase lútea; P: progesterona

p*: nivel de significación estadística obtenido mediante comparación de proporciones con pruebas ji-cuadrado

Tabla XII. Gestación entre ambos grupos con respecto al subgrupo IMC (n=893)

IMC	No AFL n(%)	AFL con P n(%)	p*
<25 kg/m²	19/270 (7%)	32/268 (11,9%)	0,052
≥25 kg/m²	30/174 (17,2%)	30/181 (16,6%)	0,866

n (%): recuento y porcentaje

IMC: índice de masa corporal; AFL: apoyo de la fase lútea; P: progesterona

p*: nivel de significación estadística obtenido mediante comparación de proporciones con pruebas ji-cuadrado

Tabla XIII. Gestación entre ambos grupos con respecto al subgrupo REM (n=893)

REM	No AFL n(%)	AFL con P n(%)	p*
3-5 millones spz	2/17 (11,8%)	2/23 (8,7%)	0,831
5-10 millones spz	0/63 (0%)	5/57 (8,8%)	0,051
>10 millones spz	47/364 (12,9%)	55/369 (14,9%)	0,435

n (%): recuento y porcentaje

REM: recuento de espermatozoides móviles; AFL: apoyo de la fase lútea; P: progesterona

p*: nivel de significación estadística obtenido mediante comparación de proporciones con pruebas ji-cuadrado

Tabla XIV. Gestación entre ambos grupos con respecto al subgrupo Diagnóstico de esterilidad (n=893)

Diagnóstico de esterilidad	No AFL n(%)	AFL con P n(%)	p*
F. Femenino	4/34 (11,8%)	4/54 (7,4%)	0,755
E.O.D.	8/146 (5,5%)	11/139 (7,9%)	0,410
F.Masculino	21/185 (11,3%)	33/194 (17%)	0,115
Mixta	6/35 (17,1%)	5/31 (16,1%)	0,912
Sin pareja masculina	10/44 (22,7%)	9/31 (29%)	0,536

n (%): recuento y porcentaje

AFL: apoyo de la fase lútea; P: progesterona; E.O.D.: esterilidad de origen desconocido

p*: nivel de significación estadística obtenido mediante comparación de proporciones con pruebas ji-cuadrado

Tabla XV. Gestación entre ambos grupos con respecto al subgrupo Tipo de semen (n=893)

Tipo de semen	No AFL n(%)	AFL con P n(%)	p*
Conyugal	25/333 (7,5%)	38/358 (10,6%)	0,156
Donante	24/111 (21,6%)	24/91 (26,3%)	0,429

n (%): recuento y porcentaje

AFL: apoyo de la fase lútea; P: progesterona

p*: nivel de significación estadística obtenido mediante comparación de proporciones con pruebas ji-cuadrado

Tabla XVI. Gestación entre ambos grupos con respecto al subgrupo Número de folículos dominantes el día de inducción de la ovulación (n=893)

Nº folículos dominantes	No AFL n(%)	AFL con P n(%)	p*
Uno	31/284 (10,9%)	35/285 (12,3%)	0,706
Dos-Tres	18/160 (11,3%)	27/164 (16,5%)	0,232

n(%): recuento y porcentaje

AFL: apoyo de la fase lútea; P: progesterona

p*: nivel de significación estadística obtenido mediante comparación de proporciones con pruebas ji-cuadrado

Tabla XVII. Apoyo de la fase lútea en ciclos de IIU: ensayos clínicos aleatorizados

Author	Año	Nº ciclo (pacientes)	Nº folíc. ≥17mm	Nº folíc. 9-16 mm	Medic ación	Tasa de parto con RN vivo		Tasa de gestación clínica		Tasa de aborto		Tasa de gestación múltiple		p*
						No AFL con P	AFL con P	No AFL con P	AFL con P	No AFL con P	AFL con P	No AFL con P	AFL con P	
Erdem A et al.	2009	427(214)	1,5/1,6	2,8/2,9	FSHr	9,3	17,4	12,7	21,1	4,4	7,7	1,96 ¹	1,34 ¹	0,028
Kyrou D et al.	2010	400(400)	1,3/1,2	0,3/0,3	CC	9,3	8,7	-	-	2,0	1,5	1,0	0,5	NS
Ebrahimi M et al.	2010	511(200)	2,2/2,0	1,5/1,5	CC hMG	5,7	7,5	10,0	11,5	-	-	10,3	8,5	NS
Maher MA et al.	2011	258(71)	2-3/2-3		FSHr	5,5	18,9	19,8	29,5	5,6	5,3	0,0	3,0	0,07 ²
Agha-Hosseini M et al.	2012	290(290)	1,4/1,6	2,7/2,9	CC L hMG	-	-	14,1	24,3	4,2	5,4	1,4	2,0	0,027
Romero MI et al.	2013	893(398)	1,4/1,4		FSHr FSHu hMG	8,3	10,2	11,0	13,8	2,7	3,6	0,2	1,1	NS

AFL: apoyo de la fase lútea; P: progesterona; CC: citrato de clomifeno; L: letrozol; FSHr: folitropina recombinante; FSHu: urofolitropina; hMG: menotropina

p*: nivel de significación estadística, con respecto a la tasa de gestación clínica por ciclo, obtenido mediante prueba ji-cuadrado; NS: diferencia no significativa

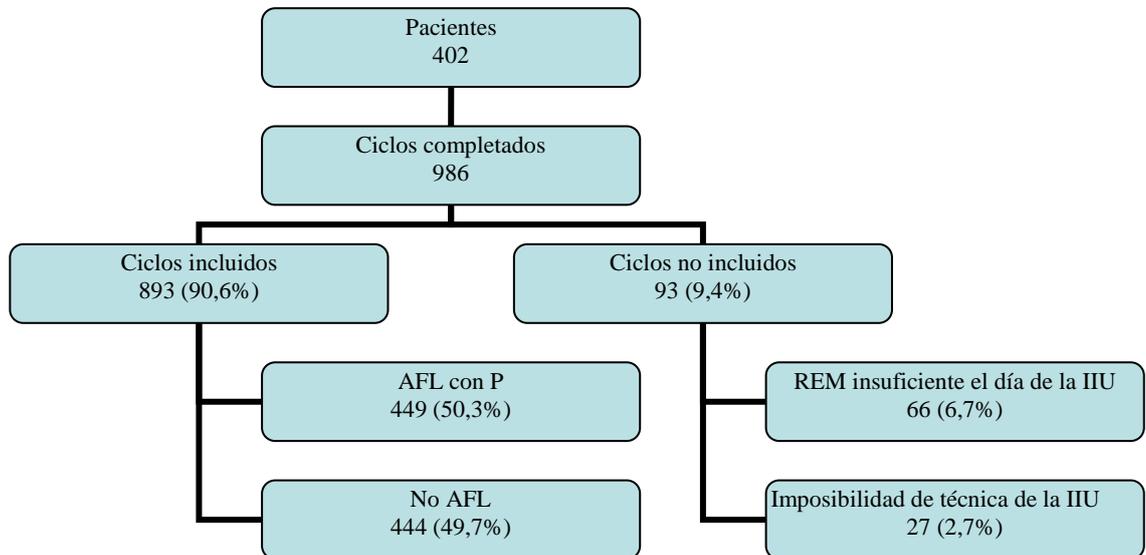
¹: una gestación cuádruple en el grupo de estudio y otra en el grupo control

²: la diferencia hallada en la tasa de gestación clínica por ciclo no fue significativa

X. ÍNDICE DE FIGURAS

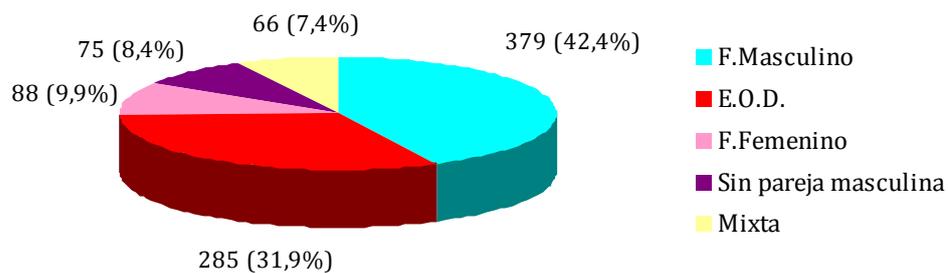
X. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Algoritmo del total de ciclos estudiados



AFL: apoyo de la fase lútea; P: progesterona; IIU: inseminación intrauterina; REM: recuperación de espermatozoides móviles

Figura 2. Distribución del Diagnóstico General de Infertilidad (n=893)



E.O.D.: esterilidad de origen desconocido

Figura 3. Distribución del Tipo de Semen (n=893)

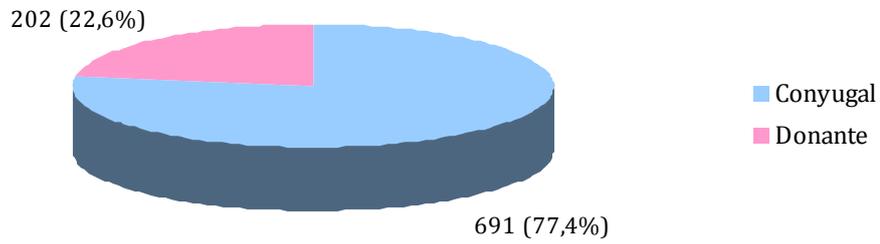


Figura 4. Distribución de la Medicación usada para la estimulación ovárica (n=893)

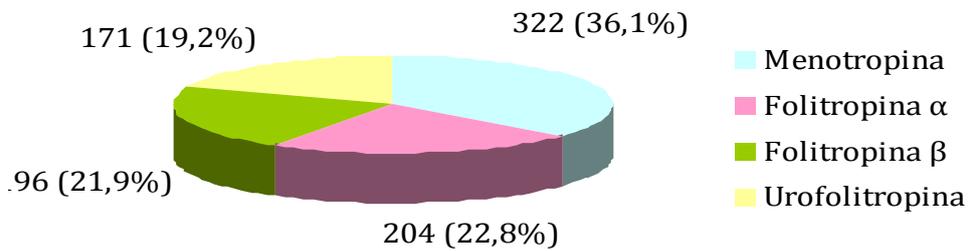


Figura 5. Distribución del Número de Folículos Dominantes (n=893)

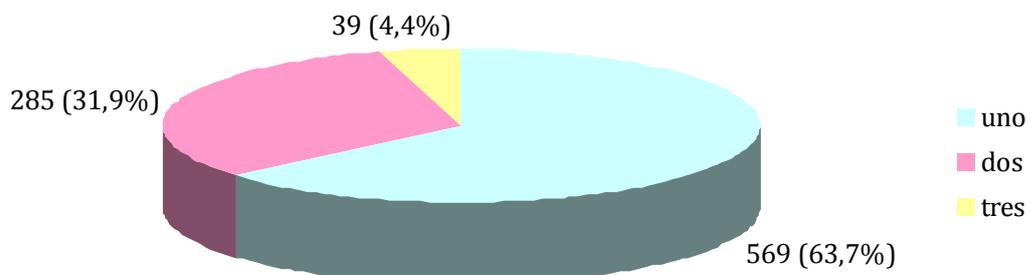
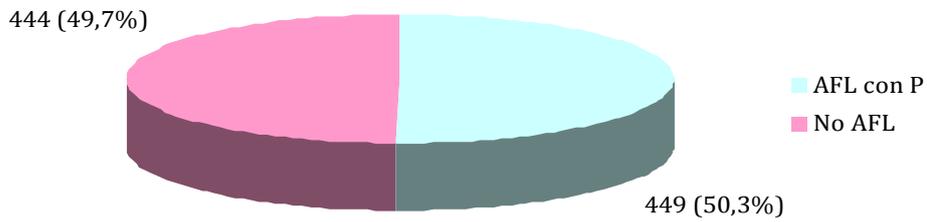
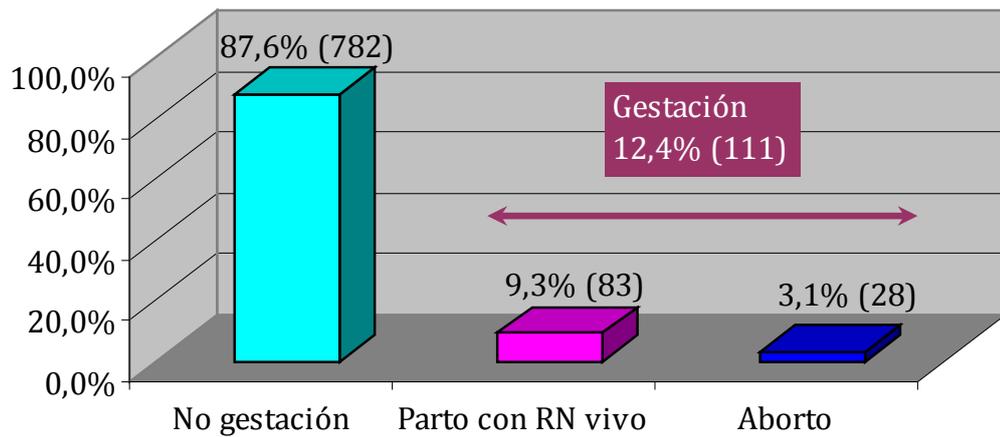


Figura 6. Distribución del Apoyo de la Fase Lútea con Progesterona (n=893)



AFL: apoyo de la fase lútea; P: progesterona

Figura 7. Resultado, con respecto a gestación, de los 893 ciclos



RN: recién nacido

Figura 8. Gestación con respecto al número de ciclo (n=893)

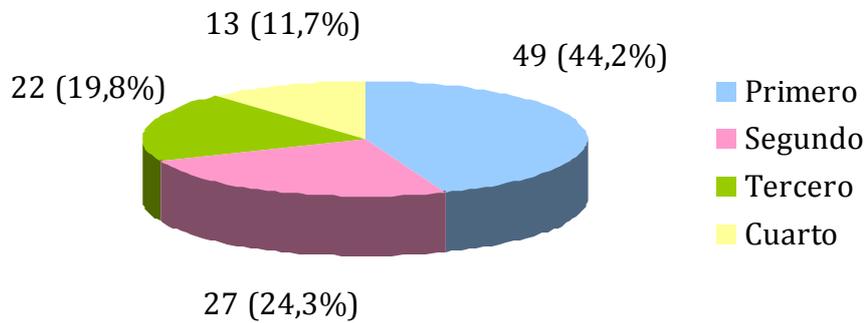
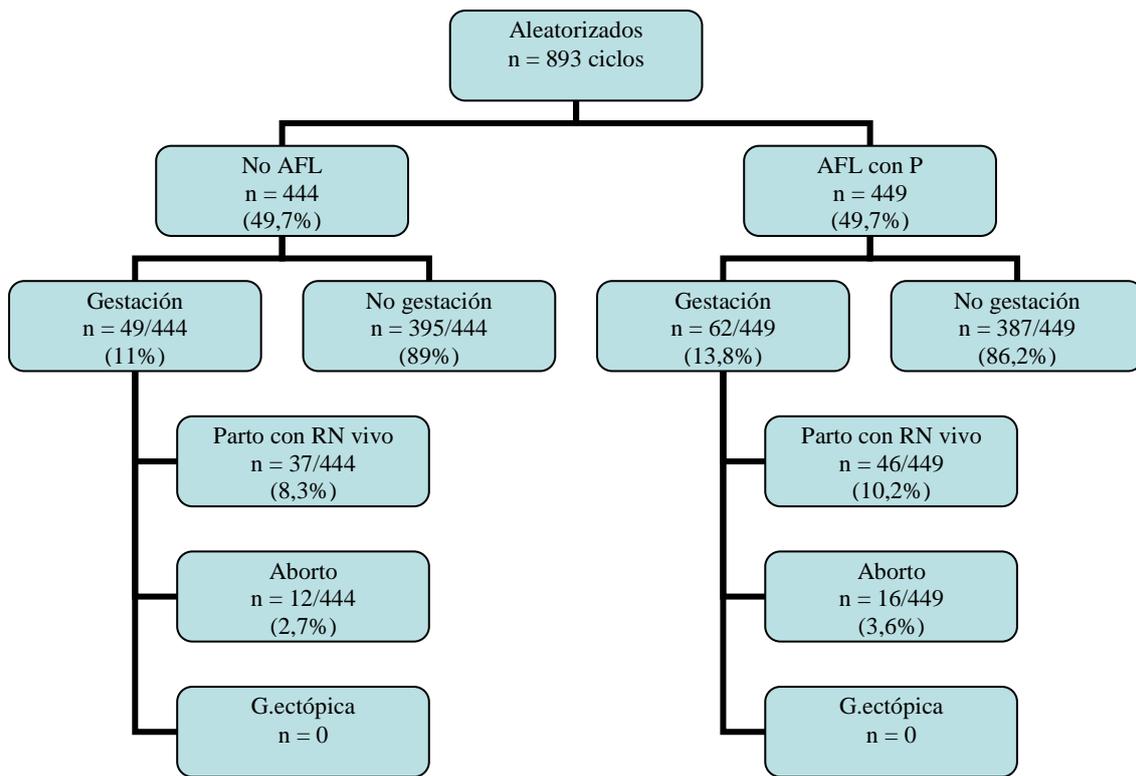
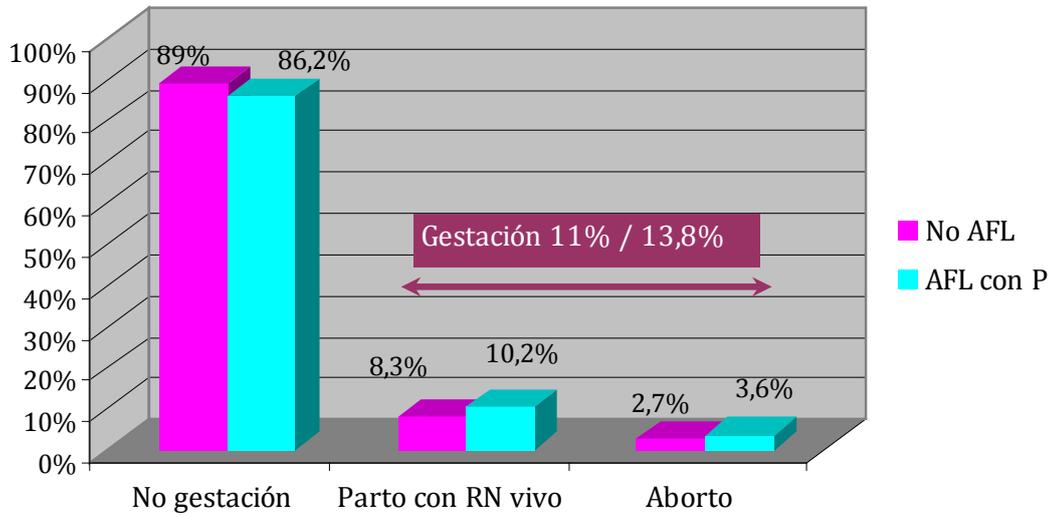


Figura 9. Algoritmo de aleatorización y resultados sobre la gestación



AFL: apoyo de la fase lútea; P: progesterona; RN: recién nacido; G: gestación

Figura 10. Tasa de gestación clínica comparando ambos grupos



AFL: apoyo de la fase lútea; P: progesterona; RN: recién nacido

XI. GLOSARIO DE ABREVIATURAS

XI. GLOSARIO DE ABREVIATURAS

Ac: anticuerpos

AFL: apoyo de la fase lútea

AMH: hormona antimülleriana

EOD: esterilidad de origen desconocido

ESHRE: Sociedad Europea de Reproducción y Embriología Humana

FIV: fecundación in vitro

FSH: hormona foliculoestimulante

GnRH: Gonadorelina

hCG: gonadotrofina coriónica humana

HTA: hipertensión arterial

IAC: inseminación artificial con semen conyugal

IAD: inseminación artificial con semen de donante

IBT: inmunobead test

IMC: índice de masa corporal

IIU: inseminación intrauterina

kg/m²: kilogramo de peso por metro cuadrado

MAR: : mixed agglutination reaction test

ng/mL: nanogramo por mililitro

OMS: organización mundial de la salud

P: progesterona

pg/mL: picogramo por mililitro

REM: recuento de espermatozoides móviles

RN: recién nacido

SAS: sistema andaluz de salud

SEF: sociedad española de fertilidad

SEGO: sociedad española de ginecología y obstetricia

Spz: espermatozoides

UI/L: unidades internacionales por litro

XII. BIBLIOGRAFÍA

XII. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Gurunath S, Pandian Z, Anderson RA, Bhattacharya S. Defining infertility -a systematic review of prevalence studies. Hum Reprod Update 2011; 17:575-58.
- ² Infertility revisited: The state of the art today and tomorrow. The ESHRE Capri Workshop. European Society for Human Reproduction and Embryology. Hum Reprod 1996;11:1779-807.
- ³ Matorras R, Hernández J (eds): Estudio y tratamiento de la pareja estéril: Recomendaciones de la Sociedad Española de Fertilidad, con la colaboración de la Asociación Española para el Estudio de la Biología de la Reproducción, de la Asociación Española de Andrología y de la Sociedad Española de Contracepción. Adalia, Madrid 2007.
- ⁴ García J, Carriazo A, Aldana JM. Guía de Reproducción Humana Asistida en el Servicio Andaluz de Salud. Revisión 2006. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. 2007.
- ⁵ García JT, Gallardo C. Guía de Reproducción Humana Asistida Sistema Sanitario Público de Andalucía. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales. Junta de Andalucía. Diciembre 2013.
- ⁶ Instituto Nacional de Estadística. Movimiento natural de la población 2008. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2010.
- ⁷ Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouannet P et al. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. N Engl J Med. 1995;332:281-5.
- ⁸ Marvani P, Schwartz D. Sterility and fecundability stimulation. J Theor Biol. 1983;105:211.

- ⁹ Matorras R, Crisol L, Ferrando M. Epidemiología de la esterilidad. En: Remohí JA, Bellver J, Matorras R, Ballesteros A, Pellicer A. Manual práctico de esterilidad y reproducción humana. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 4ª ed. Pp: 5-12.
- ¹⁰ Hendershot GE, Pratt WF. Infertility and age: An unresolved issue. *Fam Plan Perspect.* 1982;14:287-9.
- ¹¹ Hull MG, Glazener CMA, Kelly NJ, Conway DI, Foster PA, Hinton RA, et al. Population study of causes, treatment and outcomes of infertility. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985;291:1693-7.
- ¹² De la Fuente P, Sánchez-Corral F. Esterilidad. En: Usandizaga JA, De la Fuente P, eds. Tratado de Obstetricia y Ginecología. Vol. II. Ginecología. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 1998.pp.121-58.
- ¹³ Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, Mellows HJ. WHO Manual for the Standard Investigation and Diagnosis of the infertility;2000.
- ¹⁴ Anderson K, Nisenblat V, Norman R. Lifestyle factors in people seeking infertility treatment: A review. *J Obstet Gynaecol.* 2010;50:8-20.
- ¹⁵ Menken J, Trusell J, Larsen U. Age and infertility. *Science.* 1986;233:1389-94.
- ¹⁶ Centres of Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. 1999. Assisted Reproductive Technology Success Rates. Atlanta: Centres for Disease Control and Prevention; 2001.
- ¹⁷ Battaglia DE, Goodwin P, Klein NA, Soules MR. Influence of maternal age on meiotic spindle assembly in oocytes from naturally cycling women. *Hum Reprod* 1996;11:2217-222.

¹⁸ The ESHRE Capri Workshop Group. Nutrition and reproduction in women. *Hum Reprod Update*. 2006;12:526-31.

¹⁹ Gesink Law DC, Maclehose RF, Longnecker MP. Obesity and time to pregnancy. *Hum Reprod*. 2007;22:414-20.

²⁰ Pasquali R, Gambineri A. Metabolic effects of obesity on reproduction. *Reprod Biomed Online*. 2006;12:542-51.

²¹ Fedorcsák P, Dale PO, Storeng R, Ertzeid G, Bjercke S, Oldereid N et al. Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment. *Hum Reprod*. 2004;19:2523-8.

²² Ramlau-Hasen CH, Thulstrup AM, Aggerholm AS, Jensen MS, Toft G, Bonde JP. Is smoking a risk factor for decreased semen quality? A cross-sectional analysis. *Human Reprod*. 2007;22:188-96.

²³ The ESHRE Capri Workshop Group. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. *Hum Reprod*. 2000;15(3):723-32.

²⁴ ESHRE Capri Workshop Group. Diagnosis and management of the infertile couple: missing information. *Hum Reprod Update* 2004; 10:295–307.

²⁵ Tarlatzis BC, Zepiridis L, Grimbzis G, Bontis J. Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2003;9:61-76.

²⁶ La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Artenisio AC et al. Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update*. 2010;16:113-30.

- ²⁷ Chen YM, Ott DJ, Pittaway DE, Fayez JA, Gelfand DW. Efficacy of hysterosalpingography in evaluating tubal and peritubal disease in 200 patients with infertility. *Rays*. 1988;13:27-32.
- ²⁸ Radic V, Canic T, Valetic J, Duic Z. Advantages and disadvantages of hysterosonosalingography in the assessment of the reproductive status of uterine cavity and fallopian tubes. *Eur J Radiol*. 2005;53:268-73.
- ²⁹ World Health Organization. Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction. 4th edition. Cambridge: Cambridge University Press; 1999.
- ³⁰ World Health Organization: WHO laboratory manual for the Examination and processing of human semen. 15^a ed. Switzerland: WHO Press; 2010.
- ³¹ The ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine insemination. *Hum Reprod Update*. 2009;15(3):265-77.
- ³² Sánchez I, Amorós D, Lucco F, González S, Ballesteros A, Pellicer A. Inseminación artificial conyugal. En: Remohí JA, Bellver J, Matorras R, Ballesteros A, Pellicer A. Manual práctico de esterilidad y reproducción humana. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 4^a ed. Pp: 317-332.
- ³³ Rodríguez-Escudero FJ, Neyro JL, Corcostegui B, Benito JA. Does minimal endometriosis reduce fertility? *Fertil Steril*. 1988;50:522-4.
- ³⁴ Remohí J, Bellver J, Domingo J, Bosch E, Pellicer A (eds) Manual práctico de esterilidad y reproducción humana. Aspectos clínicos. Tercera Edición. Mc Graw/Hill Interamericana de España, Madrid 2008.

- ³⁵ Nuojua-Huttunen S, Gissler M, Martikainen H, Tuomivaara L. Obstetric and perinatal outcomes of pregnancies after intrauterine insemination. *Hum Reprod.* 1999;14:2110-5.
- ³⁶ Bourgain C, Devroey P, Van Waesberghe L, Smitz J, Van Steirteghem AC. Effects of natural progesterone on the morphology of the endometrium in patients with primary ovarian failure. *Hum Reprod* 1990;5:537-43.
- ³⁷ Speroff L, Glass R, Kase N. Regulación del ciclo menstrual. En: *Endocrinología ginecológica e Infertilidad*. Madrid: Waverly Hispanica; 6ª ed. 201-46.
- ³⁸ Calaf J, Espinós JJ, Targa C. Regulación neuroendocrina de la función gonadal. Esteroidogénesis y acción de las hormonas esteroides. En: Bajo JM, Coroleu B. *Fundamentos de la Reproducción*. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Madrid. 2009:13-22.
- ³⁹ Macklon NS, Fauser BC. Impact of ovarian hyperstimulation on the luteal phase. *J Reprod Fertil* 2000;55(Suppl):101-8.
- ⁴⁰ Kolibianakis EM, Devroey P. The luteal phase after ovarian stimulation. *Reprod Biomed Online* 2002a;5(Suppl 1):26-35.
- ⁴¹ Smitz J, Devroey P, Camus M, Deschacht J, Khan I, Staessen C, et al. The luteal phase and early pregnancy after combined GnRH-agonist/hMG treatment for superovulation in IVF or GIFT. *Human Reprod* 1998;3:585-90.
- ⁴² Smitz J, Erard P, Camus M, Devroey P, Tournaye H, Wisanto A, et al. Pituitary gonadotrophin secretory capacity during the luteal phase in superovulation using

GnRH-agonists and hMG in a desensitization on fare-up protocol. *Human Reprod* 1992;7:1225-9.

⁴³ Albano C, Grimbizis G, Smitz J, Riethmuller-Winzen H, Reissmann T, Van Steirteghem A, et al. The luteal phase of nonsupplemented cycles after ovarian superovulation with human menopausal gonadotropin and the gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix. *Fertil Steril* 1998;70:357-9.

⁴⁴ Beckers NG, Macklon NS, Eijkemans MJ, Ludwig M, Felberbaum RE, Diedrich K, et al. Nonsupplemented luteal phase characteristics after the administration of recombinant human chorionic gonadotropin, recombinant luteinizing hormone, or gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce final oocyte maturation in vitro fertilization patients after ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone and GnRH antagonist cotreatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4186-92.

⁴⁵ Miyake A, Aono T, Kinugasa T, Tanizawa O, Kurachi K. Suppression of serum levels of luteinizing hormone by short- and long-loop negative feedback in ovariectomized women. *J Endocrinol* 1979;80:353-6.

⁴⁶ Tavaniotou A, Devroey P. Effect of human chorionic gonadotropin on luteal luteinizing hormone concentrations in natural cycles. *Fertil Steril* 2003;80:654-5.

⁴⁷ Fauser BC, Devroey P. Reproductive biology and IVF: ovarian stimulation and luteal phase consequences. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14: 236-242.

⁴⁸ Kreitman O, Nixon WE, Hodgen GD. Induced corpus luteum dysfunction after aspiration of the preovulatory follicle in monkeys. *Fertil Steril* 1981;35:671-5.

⁴⁹ Van der Linden M, Buckingham K. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Oct 5;(10):CD009154. An update of a Cochrane Review published in 2004 (Daya 2004).

⁵⁰ Pritts EA, Atwood AK. Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. *Human Reprod* 2002; 17: 2287-99.

⁵¹ The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Progesterone supplementation during the luteal phase and in early pregnancy in the treatment of infertility: an educational bulletin. *Fertil Steril* 2008; 89: 789-92.

⁵² Check JH. Luteal phase support for in vitro fertilization-embryo transfer--present and future methods to improve successful implantation. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2012;39(4):422-8.

⁵³ Vaisbuch E, Leong M, Shoham Z. Progesterone support in IVF: is evidence-based medicine translated to clinical practice? A worldwide web-based survey. *Reprod Biomed Online.* 2012;25(2):139-45.

⁵⁴ Fatemi HM, Polyzos NP, Van Vaerenbergh I, Bourgain C, Blockeel C, Alsnjerg B, Papanikolaou EG, Humaidan P. Early luteal phase endocrine profile is affected by the mode of triggering final oocyte maturation and the luteal phase support used in recombinant follicle-stimulating hormone-gonadotropin-releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2013;100(3):742-47.

⁵⁵ Hughes EG. The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis *Hum Reprod* 1997;12(9):1865-72.

⁵⁶ Cantineau AEP, Cohlen BJ. Ovarian stimulation protocols (anti-oestrogens, gonadotrophins with and without GnRH agonists/antagonists) for intrauterine insemination (IUI) in women with subfertility. *Cochrane Database of Syst Rev* 2007;2:CD005356.

⁵⁷ Van Rumste MM, Custer IM, van der Veen F, van Wely M, Evers JL, Mol BW. The influence of the number of follicles on pregnancy rates in intrauterine insemination with ovarian stimulation: a meta-analysis. *Hum Reproduction Update* 2008;14(6):563-70.

⁵⁸ Erdem A, Erdem M, Atmaca S, Guler I. Impact of luteal phase support on pregnancy rates in intrauterine insemination cycles: a prospective randomized study. *Fertil Steril* 2009;91:2508-13.

⁵⁹ Cohlen BJ. Should luteal phase support be introduced in ovarian stimulation/IUI programmes? An evidence-based review. *Reprod Biomed Online*. 2009;19 Suppl 4:4239.

⁶⁰ Maher MA. Luteal phase support may improve pregnancy outcomes during intrauterine insemination cycles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011; 157:57-62.

⁶¹ Agha-Hosseini M, et al. The effect of progesterone supplementation on pregnancy rates in controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination cycles: a randomized prospective trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;165(2):249-53.

- ⁶² Kyrou D, Fatemi HM, Tournaye H, Devroey P. Luteal phase support in normoovulatory women stimulated with clomiphene citrate for intrauterine insemination: need or habit? *Hum Reprod* 2010;25:2501-6.
- ⁶³ Ebrahimi M, Asbagh FA, Darvish S. The effect of luteal phase support on pregnancy rates of the stimulated intrauterine insemination cycles in couples with unexplained infertility. *Int J Fertil Steril* 2010;4(2):51-56.
- ⁶⁴ American Society for Reproductive Medicina. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997; 67: 817-21.
- ⁶⁵ Andersen AN, Goossens V, Ferraretti AP, Bhattacharya S, Felberbaum R, de Mouzon J, Nygren KG, The European IVF-monitoring (EIM) Consortium, for the European Society of Human Reproduction Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2004: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2008;23:756-771.
- ⁶⁶ Verhulst SM, Cohlen BJ, Hughes E, te Velde E, Heineman MJ. Intrauterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;Art No.: CD001838.