



Resolución Directoral

Lima, 22 de Julio de 2021

VISTO:

La HETD N° 21-10220-1, conteniendo el Memorando N° 268-2021-DEOG/INMP, de fecha 28 de junio de 2021, del Director Ejecutivo de la Dirección Ejecutiva Investigación y Docencia y Atención en Obstetricia y Ginecología, que adjunta el Memorando N° 066-2021-DPTO.GIN/INMP, de fecha 04 de marzo del 2021, del Jefe del Departamento de Ginecología quien remite el Memorando N° 009-SMR-DPTO.GIN-INMP-2021, de fecha 15 de febrero del 2021, del Jefe del Servicio de Medicina Reproductiva, Informe N° 017-OGC-INMP-2021, de fecha 05 de julio del 2021, del Jefe de la Oficina de Gestión de Calidad, Memorando N° 833-2021-OEPE/INMP, de fecha 13 de julio del 2021 del Director Ejecutivo de Planeamiento Estratégico, que adjunta el Informe N° 025-2021-UFO-OEPE-INMP, de fecha 12 de julio del 2021, de la Unidad Funcional de Organización a su cargo y el Informe N° 132-2021-OAJ-INMP, de fecha 15 de julio del 2021, de la Jefe de la Oficina de Asesoría Jurídica.

CONSIDERANDO:

Que, de conformidad con el artículo 6° de la Constitución Política del Perú, la política nacional de población tiene como objetivo difundir y promover la paternidad y maternidad responsables. Reconoce el derecho de las familias y de las personas a decidir. En tal sentido, el Estado asegura los programas de educación, la información adecuada y el acceso a los medios, que no afecten la vida o la salud;

Que, de conformidad con los numerales I y II del Título Preliminar de la Ley N° 26842 Ley General de Salud, la salud es condición indispensable del desarrollo humano y medio fundamental para alcanzar el bienestar individual y colectivo, por lo que la protección de la salud es de interés público. Por lo tanto, es responsabilidad del Estado regularla, vigilarla y promoverla;

Que, en cuanto a la Infertilidad, artículo 7° de la precitada Ley General de Salud, establece el derecho de toda persona a recurrir al tratamiento de su infertilidad, así como a procrear mediante el uso de técnicas de reproducción asistida, siempre que la condición de madre genética y de madre gestante recaiga sobre la misma persona. Para la aplicación de técnicas de reproducción asistida, se requiere del consentimiento previo y por escrito de los padres biológicos. Está prohibida la fecundación de óvulos humanos con fines distintos a la procreación, así como la clonación de seres humanos;

Que, por su parte el inciso b) del Artículo 37° del Reglamento de Establecimientos de Salud aprobado por el Decreto Supremo N° 013-2006-SA, el Director Médico del Establecimiento de Salud deben asegurar la calidad de los servicios prestados, a través de la implementación y funcionamiento de sistemas para el mejoramiento continuo de la calidad de atención y la estandarización de los procedimientos de la atención en salud;

Que, mediante Resolución Ministerial N° 850-2016/MINSA, de fecha 28 de octubre de 2016, se aprobó el documento denominado Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud, con el objetivo de establecer las disposiciones relacionadas con los procesos de formulación, aprobación, modificación y difusión de

los documentos Normativos que expide el Ministerio de Salud, el mismo que es de observancia obligatoria por los órganos, unidades orgánicas y órganos desconcentrados del Ministerio de Salud;

Que, la NTS N° 117-MINSA/DGSP-V.01: Norma Técnica de Salud para la elaboración y uso de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud, aprobada con la Resolución Ministerial N° 302-2015-MINSA, de fecha 14 de mayo del 2015, tiene por finalidad contribuir a la calidad y seguridad de las atenciones de salud, respaldadas por Guías de Práctica Clínica, basadas en evidencias científicas, ofreciendo el máximo beneficio y el mínimo riesgo para los usuarios de las prestaciones en salud, así como la optimización y racionalización del uso de los recursos;

Que, la referida NTS, en su numeral 5.1. señala que Las Guías de Práctica Clínica (GPC) son un conjunto de recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar a profesionales y a pacientes a tomar decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada, y a seleccionar las opciones diagnósticas o terapéuticas más adecuadas a la hora de abordar un problema de salud o una condición clínica específica; por lo que los Establecimientos de Salud Categoría II-1 al III-2, pueden elaborar las Guías de Práctica Clínica de acuerdo al perfil epidemiológico de su demanda, siempre y cuando no se cuente con las GPC del nivel nacional o regional, en lo que corresponda, según lo señalado en el numeral 6.7. sub numeral 6.7.1. de la indicada NTS;

Que, asimismo mediante la Resolución Ministerial N° 414-2015-MINSA, se aprobó el Documento Técnico: Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica, el cual tiene como finalidad de Contribuir a la mejora de la calidad de la atención en salud, con énfasis en la eficiencia, efectividad y seguridad; a través de la formulación de Guías de Práctica Clínicas que respondan a las prioridades nacionales, regionales y/o local, con el objetivo de Estandarizar la metodología para la generación de GPC en los establecimientos de salud públicos del Sector Salud a través de un marco y herramientas metodológicos necesarios, que permitan la elaboración de una GPC de calidad, basada en la mejor evidencia disponible;

Que, en merito a los precitados dispositivos legales el Director Ejecutivo de Investigación y Docencia y Atención en Obstetricia y Ginecología mediante el documento de vistos, solicita la aprobación de las siguientes Guías de Práctica Clínica y Guías de Procedimientos del Servicio de Medicina Reproductiva Humana del Departamento de Ginecología, elaborada por los profesionales médicos del indicado Servicio: **Guías de Práctica Clínica:** 1) Evaluación de la pareja infértil, 2) Evaluación de reserva ovárica, 3) Factor tubárico de infertilidad, 4) Factor masculino de infertilidad, 5) Factor uterino I: miomatosis e infertilidad, 6) Factor uterino II pólipo endometrial e infertilidad, 7) Factor uterino III: Adherencia endouterina e infertilidad, 8) Factor ovárico I: Síndrome de ovario poliquístico e infertilidad, 9) Factor ovárico II: endometriosis e infertilidad, 10) Factor ovárico III baja reserva ovárica, 11) Pérdida gestacional. **Guías de Procedimientos:** 1) Estimulación ovárica en tratamientos de baja complejidad 2) Coito programado 3) Inseminación intrauterina, 4) Estimulación ovárica en tratamiento de alta complejidad, 5) Guía de aspiración folicular 6) Transferencia embrionaria, 7) Preparación endometrial para la transferencia embriones vitrificado, 8) Desinfección terminal;

Que, las referidas Guías ha sido revisadas por la Oficina Ejecutiva de Planeamiento Estratégico y la Oficina de Gestión de la Calidad, que a través del documento de vistos señalan que las referidas guías cumplen con la normativa vigente, emitida por el Ministerio de Salud, por lo que recomienda su aprobación, en tal sentido es conveniente emitir la presente Resolución;

Con la opinión favorable del Director Ejecutivo de la Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención en Obstetricia y Ginecología, Director Ejecutivo de Planeamiento Estratégico, del Jefe de la Oficina de Gestión de la Calidad, de la Jefe de la Oficina de Asesoría Jurídica y en armonía de las facultades conferidas por la Resolución Ministerial N° 504-2010/MINSA y Resolución Viceministerial N°002-2021-SA/DMVPAS;

SE RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Aprobar las **“Guías de Práctica Clínica y de Procedimientos del Servicio de Medicina Reproductiva”** del Departamento de Ginecología de la Dirección Ejecutiva Investigación y Docencia y Atención en Obstetricia y Ginecología del Instituto Nacional Materno Perinatal, el mismo cuenta con once (11) Guías de Práctica Clínicas y con ocho (08) Guías de Procedimientos lo que hace un total de ciento dos (102) páginas, las cuales forman parte integrante de la presente Resolución, son las que a continuación se detalla:

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA:

- 1) Evaluación de la pareja infértil
- 2) Evaluación de reserva ovárica
- 3) Factor tubárico de infertilidad

- 4) Factor masculino de infertilidad
- 5) Factor uterino I: miomatosis e infertilidad
- 6) Factor uterino II: pólipo endometrial e infertilidad
- 7) Factor uterino III: Adherencia endouterina e infertilidad
- 8) Factor ovárico I: Síndrome de ovario poliquístico e infertilidad
- 9) Factor ovárico II: endometriosis e infertilidad
- 10) Factor ovárico III: baja reserva ovárica
- 11) Pérdida gestacional

GUÍAS DE PROCEDIMIENTOS:

- 1) Estimulación ovárica en tratamientos de baja complejidad
- 2) Coito programado
- 3) Inseminación intrauterina
- 4) Estimulación ovárica en tratamiento de alta complejidad
- 5) Guía de aspiración folicular
- 6) Transferencia embrionaria
- 7) Preparación endometrial para la transferencia embriones vitrificado
- 8) Desinfección terminal;

ARTÍCULO SEGUNDO: La Dirección Ejecutiva Investigación y Docencia y Atención en Obstetricia y Ginecología, conjuntamente con la Jefatura del Departamento de Ginecología y el Servicio de Medicina Reproductiva, garantizarán el cumplimiento de las referidas Guías de Práctica Clínica y de Procedimientos aprobadas artículo precedente de acuerdo a lo establecido en el artículo 7° de la Ley N° 26842 Ley General de Salud y demás normativa al respecto.

ARTÍCULO TERCERO: Dejar sin efecto toda disposición que se oponga a la presente Resolución.

ARTÍCULO CUARTO: El Responsable de Elaborar y Actualizar el Portal de Transparencia, publicará la presente resolución en el Portal Institucional.

Regístrese y comuníquese.

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL

M.C. Enrique Guevara Ríos
C.M.P. N° 19758 R.N.E. N° 8746
DIRECTOR DE INSTITUTO

EGR/RNVC/...

C.C.:

- Dirección Ejecutiva de Investigación Docencia y Atención en Neonatología
- Dirección Ejecutiva de Investigación Docencia y Atención en Obstetricia y Ginecología
- Dirección Ejecutiva de Apoyo a las Especialidades Médicas y Servicios Complementarios
- Dirección Ejecutiva de Apoyo a la Investigación y Docencia Especializada
- Dirección Ejecutiva de Planeamiento Estratégico
- Oficina de Asesoría jurídica
- Oficina de Epidemiología y Salud Ambiental
- Oficina de Estadística e Informática (Púb. Pág. Web)
- Departamento Neonatología
- Archivo.



PERU

Ministerio de Salud



GUIAS DE PRACTICA CLINICA Y PROCEDIMIENTOS EN

REPRODUCCION HUMANA

Instituto Nacional Materno Perinatal

Lima – Perú

Comité Editor:

- Dr. José Quispe Zúñiga
- Dr. Marco Garnique Moncada
- Dr. Luís Alberto Carpio Guzmán
- Dr. Antonio Cipriano Bernuy
- Dr. José Shimabukuro Morikone

GUIAS DE PRACTICA CLINICA Y PROCEDIMIENTOS DEL SERVICIO DE REPRODUCCION HUMANA - INMP

GUÍAS CLÍNICAS:

1. EVALUACIÓN DE LA PAREJA INFÉRTIL
2. EVALUACIÓN DE RESERVA OVÁRICA
3. FACTOR TUBÁRICO EN INFERTILIDAD
4. FACTOR MASCULINO EN INFERTILIDAD
5. FACTOR UTERINO I: MIOMATOSIS E INFERTILIDAD
6. FACTOR UTERINO II: PÓLIPO ENDOMETRIAL E INFERTILIDAD
7. FACTOR UTERINO III: ADHERENCIAS ENDOUTERINAS E INFERTILIDAD
8. FACTOR OVÁRICO I: SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO E INFERTILIDAD
9. FACTOR OVÁRICO II: ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD
10. FACTOR OVÁRICO III: BAJA RESERVA OVÁRICA
11. PERDIDA GESTACIONAL RECURRENTE

GUÍAS DE PROCEDIMIENTOS:

1. GUÍA DE ESTIMULACIÓN OVÁRICA EN TRATAMIENTOS DE BAJA COMPLEJIDAD
2. GUÍA DE COITO PROGRAMADO
3. GUÍA DE INSEMINACIÓN INTRAUTERINA
4. GUÍA DE ESTIMULACIÓN OVÁRICA EN TRATAMIENTOS DE ALTA COMPLEJIDAD
5. GUÍA DE ASPIRACIÓN FOLICULAR
6. GUÍA DE TRANSFERENCIA EMBRIONARIA
7. GUÍA DE PREPARACIÓN ENDOMETRIAL PARA TRANSFERENCIA EMBRIONES VITRIFICADOS
8. GUÍA DE DESINFECCIÓN TERMINAL

GUÍA TÉCNICA: GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA LA EVALUACIÓN DE LA PAREJA INFÉRTIL

I. FINALIDAD

Contribuir al adecuado abordaje en la evaluación y diagnóstico de la pareja infértil.

II. OBJETIVO

Establecer los criterios técnicos para el estudio y diagnóstico de la pareja infértil.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Servicio de Reproducción Humana del Instituto Nacional Materno Perinatal.

IV. EVALUACIÓN DE LA PAREJA INFÉRTIL

4.1. NOMBRE Y CÓDIGO

Nombre : Infertilidad femenina no especificada

CIE 10 : N97.9

Nombre : Estudio e investigación con fines reproductivos

CIE 10 : Z31.4

V. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1. DEFINICIÓN

Se define como infertilidad a la incapacidad de una pareja para gestar después de un año de relaciones sexuales frecuentes (2 a 3 veces por semana) y sin el uso de métodos anticonceptivos en mujeres menores de 35 años, y de 6 meses en mujeres mayores de 35 años (1,2,3). Se define como **infertilidad primaria** cuando no ha habido embarazos previos e **infertilidad secundaria** cuando ha habido una gestación anterior aunque no necesariamente con un nacido vivo (4).

5.2. ETIOLOGÍA

Un metaanálisis sobre las causas de infertilidad mostró que el 78.4% de las parejas padecían problemas de infertilidad primaria y el 21.6% problemas de infertilidad secundaria (5).

a. Prevalencia relativa de las causas de infertilidad (5,6,7):

Causas	Parsanezhad, 2016	Rremohí, 2018	Moridi, 2019	Elhussein, 2019
Factor Femenino	43.5 %	30%	51.2%	42.8%
Factor masculino	34%	20%	22.8%	35.5%
Factor masculino y femenino	17%	30%	26%	18.4%
Infertilidad No explicada (ESCA)	8.1%	20%	-	3.4%

b. Prevalencia de las causas de infertilidad/esterilidad en el INMP 2018 (8).

- Factor ovárico	44.7%
- Factor tubárico	21.2%
- Factor masculino	8.8%
- Abortadora habitual	6.6%
- Factor uterino	3.8%

5.3. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La infertilidad es una patología que afecta aproximadamente al 15% de las parejas en su primer año de vida conyugal; y a un 5% en el segundo año, según datos estimados en USA y Europa (4,5,9,10,11). Constituye el 14.6% de consultas externas en Ginecología en el INMP (8).

5.4. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

Los factores de riesgo que se asocian a infertilidad más conocidos son los siguientes:

- 1. Edad:** La edad de la mujer es el factor más importante y se sabe que la fertilidad empieza a declinar alrededor de los 30 años. En el caso del varón, la fertilidad natural se ve disminuida a partir de los 55-60 años. (12)
Las tasas anuales de infertilidad entre los 25 y 29 años son menores del 10%; entre los 30 y 34 años de 15 a 20%; entre los 35 y 40 años de 26 a 46% y después de los 40 a 45 años alrededor del 95% (13). Las tasas de aborto clínico también se incrementan con la edad siendo alrededor del 7% al 15% antes de los 30 años, y de 34% a 52% a partir de los 40 años (14).
- 2. Obesidad:** Tanto la desnutrición como la sobrenutrición pueden afectar negativamente la fertilidad y los resultados del embarazo (15).
Las mujeres con IMC mayor de 30 kg/m² presentan mayores tasas de irregularidad menstrual y de infertilidad (16,17). Para mujeres infértiles anovulatorias con IMC > 30 kg/m², la dieta, el ejercicio y la disminución de peso en aprox. 5 a 10%, restaura la ovulación y mejora las tasas de embarazo (2,18, 19).
- 3. Tabaquismo:** Hay significativa asociación entre el consumo de cigarrillo y la reducción de la fertilidad entre las mujeres fumadoras, teniendo también un efecto perjudicial sobre el TRA (15,20). También se ha asociado a mayor tasa de abortos, incluso en los casos de fumadoras pasivas (21,22). Los componentes tóxicos del consumo de cigarrillos se han encontrado en el líquido folicular ovárico de las fumadoras activas y pasivas. Además, se encontró un mayor nivel de daño en el ADN en las células del cúmulo ovárico en las fumadoras en comparación con las no fumadoras (15).

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1. CUADRO CLÍNICO

En cuanto al estudio de la pareja infértil se debe iniciar con una anamnesis completa haciendo hincapié en las características del ciclo menstrual, hábitos sexuales, gestaciones anteriores, intervenciones quirúrgicas previas, antecedentes familiares y personales, factores tóxicos y uso de fármacos.

Cuando se evalúa a la mujer, la anamnesis y el examen clínico deben orientarse a investigar dos aspectos básicos: 1) Certeza de ovulación; 2) Certeza de integridad anatómica y funcional uterina y tubáricas que permitan la fecundación e implantación.

En el caso del varón el estudio básico lo constituye el espermograma en el cual la OMS recomienda un mínimo de dos exámenes con un intervalo de 8 a 10 días de separación (23).

6.2. EXÁMENES AUXILIARES

De la larga lista de estudios diagnósticos en infertilidad, solo unos pocos han demostrado utilidad por su impacto en las tasas de embarazo (4,10,11).

6.2.1. Evaluación de la reserva ovárica:

Debería realizarse en toda mujer infértil mayor de 35 años, y en aquellas menores de 35 años con oligo o amenorrea, antecedentes de ooforectomía o cirugía ovárica, de endometriosis, enfermedades auto inmunes (tiroiditis, colagenopatías), mala respuesta a inductores de ovulación, y antecedentes familiares de infertilidad (24,25).

La reserva ovárica es un componente importante en la evaluación inicial de infertilidad. Sin embargo, no existe una prueba ideal para su evaluación (3). Se pueden solicitar:

- a. Dosaje FSH en el tercer día del ciclo mayor de 10 UI / L es considerado anormal (24,25,26)
- b. Dosaje de estradiol en el tercer día del ciclo: 60-80 pg/dL (3, 24)
- c. Dosaje de LH: < 5 UI/L y relación de FSH/LH: > 2.
- d. Un historial de respuesta deficiente a la estimulación de la fertilización in vitro (menos de cuatro ovocitos al momento de la extracción del óvulo) (3).
- e. Reserva ovárica ecográfica. La valoración por ecografía transvaginal del número de folículos antrales (AFC) en el 3er día del ciclo, así mismo del volumen ovárico, tienen una alta sensibilidad y especificidad para valorar la reserva ovárica (27,28,29,30).
 - **AFC < 6**, sumatoria de ambos ovarios indica baja reserva ovárica.
 - **Volumen ovárico < 3 cc**, indica baja reserva ovárica.
- f. Hormona Antimülleriana (AMH). Considerado uno de los mejores marcadores de reserva ovárica por tener poca variabilidad interciclo e intraciclo pudiéndose tomar en cualquier día del ciclo menstrual. Valores por debajo de 1 ng/ml reflejan una baja reserva ovárica (3,31).

6.2.2. Evaluación de la permeabilidad tubárica:

Se debe realizar mediante histerosalpingografía (4,9,10) la cual presenta aproximadamente 93% de sensibilidad, 90% de especificidad (7). El VPP de 70%, VPN de 8% (24).

La laparoscopia + cromotubación debe realizarse cuando la HSG sugiere obstrucción tubaria ya que ésta sólo se confirma por laparoscopia en un 50%. Sin embargo cuando la HSG sugiere trompas permeables ésta se confirmará por laparoscopia en un 95% (11).

6.2.3. Espermatograma:

Es el análisis de elección para detectar alguna anomalía en el factor masculino (32).

Requisito: Abstinencia sexual de por lo menos 3 días.

Posee un alta sensibilidad alrededor del 89.6%, pero una pobre especificidad, esto quiere decir que un seminograma anormal no significa necesariamente un semen patológico. En tales casos se debe repetir el examen después de 3 meses del análisis inicial excepto, en caso de azoospermia u oligozoospermia severa en el que debe repetirse tan pronto como sea posible (11). De confirmarse la alteración amerita una evaluación urológica.

TABLA N° 01: Valores normales del espermatoograma según OMS (2010) (23)

Indicadores	Valores normales
Volumen eyaculado	1,5 - 6,0 ml
pH del semen	7,2 - 8,0
Concentración espermatozoides/ml	>15 mill/ml
Conteo total de espermatozoides	> 39 mill/eyac
Movilidad lineal progresiva	>32 %
Movilidad total (progresivos y no progresivos)	> 40 %
Morfología normal (Kruger)	>4 %
Viabilidad	>58 %
Leucocitos	<1 millon/ml

6.2.4. Evaluación del factor uterino:

Las anomalías uterinas tales como leiomiomas submucosos (33), defectos del desarrollo de los conductos de Müller, pólipos y adherencias se encuentran en aproximadamente 10 a 15% de mujeres con problema de fertilidad (34). La histeroscopia es reconocida como el "gold standard" para la visualización de la cavidad uterina (3,35).

La HSG, la ecografía transvaginal y la histerosonografía sirven como diagnóstico inicial de patología endouterina, que luego será confirmado por histeroscopia.

Se recomienda la ecografía transvaginal basal (2°-5° día de la regla) para la valoración anatómica uterina y el conteo de folículos antrales.

6.2.5. Laparoscopia:

Permite la visualización directa de la cavidad pélvica y de esta manera evalúa la permeabilidad tubaria y las condiciones peritubarias o extraluminales existentes (7).

Así mismo es el único medio para diagnosticar endometriosis y adherencias a nivel de las serosas de los órganos genitales internos (36).

- Se debe realizar laparoscopia en los siguientes casos:
 - a. Cuando la HSG señala obstrucción tubaria, sobre todo si es proximal.
 - b. Cuando se evidencia patología tributaria de tratamiento quirúrgico laparoscópico como salpingocleisis en hidrosalpinx.
- De manera relativa se puede indicar también en los siguientes casos:
 - c. Cuando hay sospecha de endometriosis.
 - d. Luego de 3 a 6 ciclos de EOC + IIU sin resultado.
 - e. Antecedentes de cirugías previas.

Se puede acompañar la laparoscopia diagnóstica con histeroscopia de acuerdo a criterio médico.

6.2.6. Otras pruebas hormonales:

Los dosajes de prolactina, hormonas tiroideas, andrógenos, etc., no deben ser realizados como parte de la evaluación inicial; y deberían ser reservados para las pacientes con historia de amenorrea, oligomenorrea, galactorrea, síntomas de enfermedad tiroidea y/o hiperandrogenismo (11).

Las pruebas tales como: test postcoital (32), biopsia de endometrio (37), anticuerpos antiespermáticos, test de chlamydia, ecografía 3D – 4D (7), y otras más, no deberían solicitarse por no haber demostrado ninguna correlación consistente con la probabilidad de embarazo (10, 11).

VII. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

El manejo se basará en el tratamiento ya sea médico o quirúrgico del factor de infertilidad que se haya identificado, luego de la evaluación clínica y resultado de los exámenes auxiliares. (Ver protocolos de manejo).

7.1 Reproducción Asistida de Baja Complejidad

Cuando hablamos de RABC nos referimos básicamente a los tratamientos de inducción de ovulación más Coito Dirigido (CD) ó Inseminación Intrauterina (IIU).

Los requisitos para una Inseminación Intrauterina como indicación terapéutica son (7,38):

- 1) Comprobación de la permeabilidad tubaria.
- 2) Reserva Ovárica Adecuada.
- 3) Edad y tiempo de infertilidad.
- 4) Una inducción de ovulación satisfactoria.
- 5) Una concentración de espermatozoides mayor de 3×10^6 , móviles post capacitación y con una teratozoospermia no inferior al 4% según los criterios estrictos de Kruger.

7.2 Indicaciones para Inseminación Intrauterina (IIU)

Las principales indicaciones son (7,38):

a. Infertilidad Masculina

- Incapacidad para depositar semen en la vagina: disfunciones sexuales, eyaculación precoz, vaginismo o impotencia.
- Oligo-asteno-teratozoospermia leve – moderada con REM mayor de 3 millones.

b. Infertilidad Femenina

- Cervical: Las modernas técnicas de capacitación espermática y el uso de catéteres para la IIU superan los problemas localizados a nivel cervical.
- Endometriosis: Se usa en los casos de endometriosis de grado I o II de la AFS, con permeabilidad tubaria.
- Disfunción Ovulatoria: En el trastorno ovulatorio de tipo II de la OMS cuyo ejemplo más relevante es el SOP.
- ESCA: Es en esta situación en que la IIU cobra importancia frente a la simple inducción de ovulación más CD.
- Inmunológico.

7.3 Reproducción Asistida de Alta Complejidad

Cuando nos referimos a RAAC, hablamos básicamente de las técnicas de **fertilización in vitro (FIV)** y **inyección espermática intracitoplasmática (ICSI)**.

a. Indicaciones para FIV

Las principales indicaciones, entre absolutas y relativas, para FIV son las siguientes (7):

- Obstrucción de trompas, salpinguectomía bilateral.
- Cirugía Tubaria fallida.
- Síndrome adherencial severo.
- Oligoanovulación.
- Baja reserva ovárica.
- Síndrome de Ovario Poliquístico.
- Endometriosis grado III y IV de la AFS.
- Factor masculino moderado.
- ESCA que no responde a la IIU.
- Falla al tratamiento de reproducción asistida de baja complejidad.

b. Indicaciones para ICSI

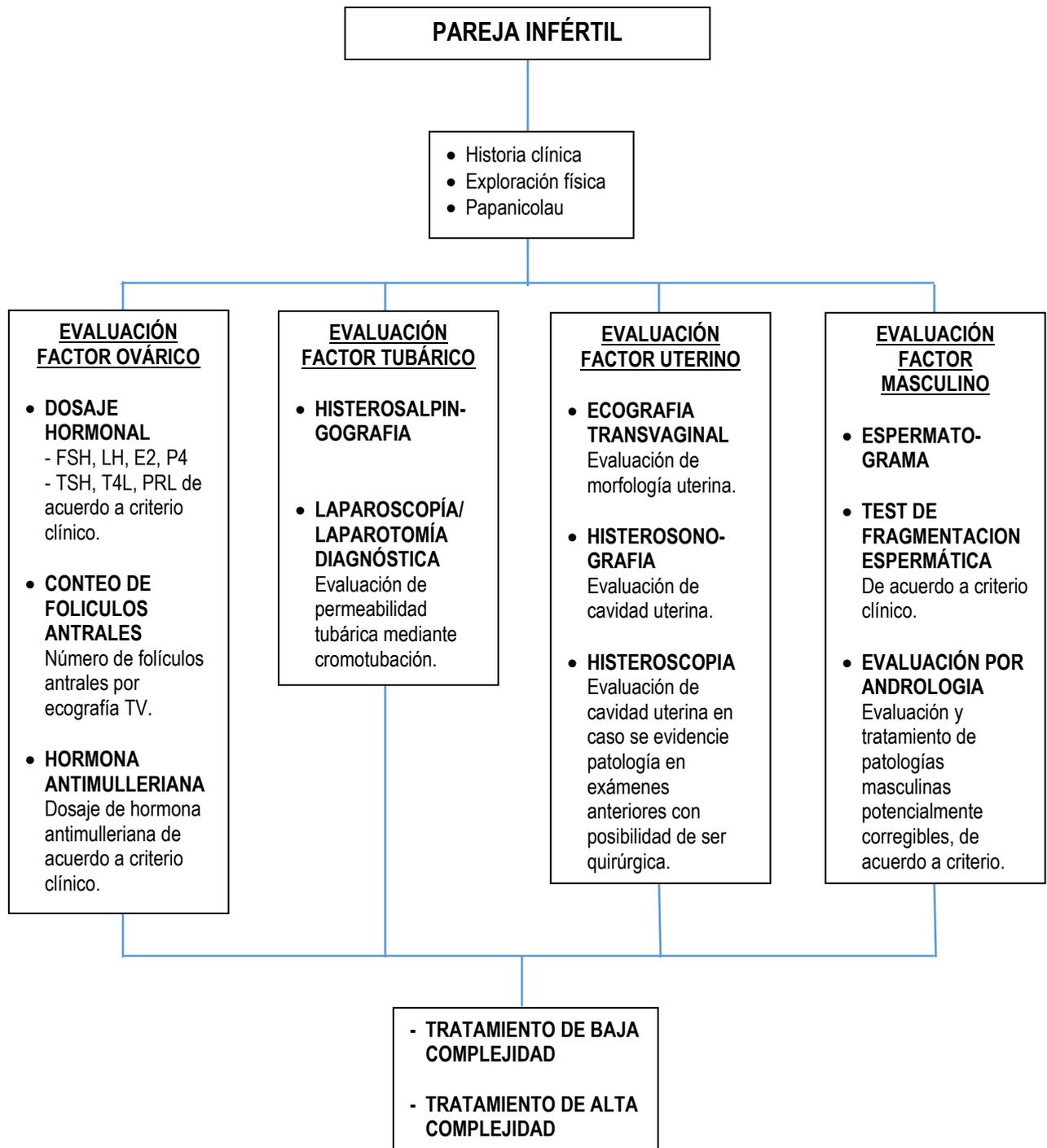
Las principales indicaciones para ICSI son (7):

- Factor masculino grave
 - $< 1 \times 10^6$ espermatozoides móviles post capacitación.
 - $< 4\%$ de formas normales.
- Azoospermia Obstructiva
 - Los espermatozoides se obtienen por biopsia testicular. (TESE), o por Aspiración del epidídimo. (MESA).
- Imposibilidad de recoger la muestra. Pacientes con paraplejía, en estado de coma, impotencia, etc.
- Cuando falla la FIV.

VIII. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

No aplica en nuestra institución.

IX. FLUXOGRAMA



X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: A committee opinion. *Fertil Steril* 2013; 99(1):63.
2. American Society for Reproductive Medicine. Obesity and reproduction: an educational bulletin. *Fertil Steril*. 2008;90(5 Suppl):S21-9.
3. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Infertility Workup for the Women's Health Specialist: a committee opinion. 2019.
4. American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015; 103:e44-50.
5. Moridi A, Roozbeh N, Yaghoobi H, Soltani S, Dashti S, Shahrahmani N, Banaei M. Etiology and risk factors associated with infertility. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences* 2019; 7(3):346–353.
6. Elhussein O, Ahmed M, Suliman S. Epidemiology of infertility and characteristics of infertile couples requesting assisted reproduction in a low-resource setting in Africa, Sudan. *Fertility Research and Practice* 2019; 5(7).
7. Remohí J., *Reproducción Humana*, 5ª edición ed., Editorial Médica Panamericana, 2018.
8. INMP. Análisis de la situación de los servicios hospitalarios del Instituto Nacional Materno Perinatal – Maternidad de Lima. 2018.
9. Boivin J, International estimates of infertility prevalence and treatment seeking potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod* 2007;22: 1506-12.
10. The ESHRE Capri Workshop. Guidelines to the prevalence diagnosis treatment and management of infertility. *Hum Reprod* 1996;11:1775-807.
11. NICE. Fertility problems: assessment and treatment. NICE guideline CG 156. 2014
12. Ctalan B., Lletget C. Lo esencial en Medicina Reproductiva. 2 Edición. Editorial Elsevier. 2016. 5-7.
13. Maroulis GB. Effect of aging on fertility and pregnancy. *Seminars Reproduction Endocrinology* 1991; 9:165.
14. Berek Jonathan S., *Ginecología de Novak*, 13ª edición ed., Editorial Mc Graw Hill, 2004.
15. Rossi B, Abusief M, Missmer S. Modifiable Risk Factors and Infertility. *American Journal of Lifestyle Medicine* 2016;10(4): 220–231.
16. Zaadstra BM, Seidell JC, Van Noord PA, te Velde ER, Habbema JD, Vrieswijk B, et al., Fat and female fecundity: prospective study of effect of body fat distribution on conception rates. *BMJ* 1993; 7: 306:484.
17. Cong J, Li P, Zheng L, Tan J. Prevalence and risk factors of infertility at a rural site of northern China. *PLOS ONE* 2016;11(5), e0155563.
18. Guzick DS, Wing R, Smith D, Berga SL, Winters SJ. Endocrine consequences of weight loss in obese, hyperandrogenic, anovulatory women. *Fertil Steril* 1994; 61: 598-604.
19. Clark AM, Roberts BG. Maximizing weight loss in the overweight infertile patient: a prospective randomized controlled trial. 16th Annual Meeting of ESHRE, Abstract No.O-162. *Hum Reprod* 2000; 15: 65-66.
20. Augood C, Duckitt K, Templeton AA. Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 1998; 13:1539.
21. Hull MG, North K, Taylor H, Farrow A, Ford WC. Delayed conception and active and passive smoking. The Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood Study Team. *Fertil Steril* 2000; 33:2000.
22. American Society for Reproductive Medicine. Smoking and infertility. *Fertil Steril* 2012; 98: 1400-6.
23. World Health Organization, WHO Laboratory Manual for the examination and processing of human semen., vol. 5th ed, 2010, p. 271.

24. Swart P. The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology: a meta analysis: *Fertil Steril*. 1995;64:486-91.
25. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015; 103:e9.
26. Tarun J. Comparison of basal FSH Vs the CC test for ovarian reserve screening. *Fertil Steril* 2004; 28;25-32.
27. Lass, A., Skull, J., McVeigh, E. et al. Measurement of ovarian volume by transvaginal sonography before ovulation induction with human menopausal gonadotrophin for in-vitro fertilization can predict poor response. *Hum. Reprod* 1997; 12: 294-297.
28. Syrop, C.H., Dawson, J.D., Husman, K.J. et al. Ovarian volume may predict assisted reproductive outcome better than follicle stimulating hormone concentration on day 3. *Hum. Reprod* 1999; 14:1752-1756.
29. Bancsi, L.F., Broekmans, F.J., Eijkemans, M.J. et al. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2002; 77: 328-336.
30. Chang M.Y., Chiang C.H., Hsieh T.T., et al. Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproduction technologies. *Fertil Steril* 1998; 69: 505-510.
31. La Marca A. Normal serum concentrations of anti-Müllerian hormone in women with regular menstrual cycles. *Reprod BioMed Online* 2010; 21: 463-469.
32. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertility and Sterility* 2017;103(3): e18–e25.
33. Oliveira FG, Abdelmassih VG, Diamond MP et al. Impact of subserosal and intramural uterine fibroids that do not distort the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2004; 81:2-7.
34. Penzias A, Bendikson K, Butts S, Coutifaris C, Falcone T, Fossum G, Vernon M. Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline. *Fertility and Sterility* 2017; 108(3): 416–425.
35. De Sutter P. Rational diagnosis and treatment in infertility. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2006; 20(5): 647-664.
36. Bosteels J. The position of diagnostic laparoscopy in current fertility practice. *Human Reproduction Update* 2007;13(5):477-485.
37. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015; 103:e27.
38. Verhulst SM. Inseminación intrauterina para la subfertilidad de causa desconocida. *Cochrane Review*, 2009.

GUIA DE PRACTICA CLÍNICA: EVALUACIÓN DE RESERVA OVÁRICA

I. FINALIDAD:

Parámetros utilizados para evaluar la capacidad de los ovocitos para responder a la estimulación ovárica.

II. OBJETIVOS:

- Protocolizar los exámenes a utilizar en la medición de reserva ovárica.
- Usar de manera racional los recursos de laboratorio.
- Utilizar criterios estandarizados y basados en la evidencia en la elección de pruebas de reserva ovárica.
- Dirigir de manera adecuada los tratamientos de reproducción en pacientes en función de reserva ovárica.

III. AMBITO DE APLICACIÓN

Servicio de Reproducción Humana del Instituto Nacional Materno Perinatal.

IV. EVALUACION DE RESERVA OVÀRICA

NOMBRE Y CÓDIGO

Nombre: Evaluación de Reserva ovárica

CIE 10: Z31.41

V. CONSIDERACIONES GENERALES:

1. DEFINICION RESERVA OVÁRICA:

La reserva ovárica es un término de biología reproductiva que describe el **potencial funcional del ovario**; es decir, la capacidad ovárica de conjuntar la foliculogénesis y la esteroidogénesis. Se usa para definir la **cantidad y calidad de los folículos presentes en los ovarios en un momento dado** (1). Se han diseñado una serie de estándares clínicos para evaluar de forma indirecta, pero confiable de la reserva ovárica. En este protocolo se describirán los exámenes más utilizados y de mayor utilidad clínica (VER TABLA 1)

TABLA N° 01: MARCADORES PARA VALORAR LA RESERVA OVÁRICA Y RESPUESTA A ESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA	
Parámetros clínicos	Edad Respuesta a estimulaciones ováricas previas
Pruebas Dinámicas	Test de citrato de clomifeno Test de agonista de GnRH Test con FSH exógena
Determinaciones hormonales (Pruebas estáticas)	FSH basal Cociente FSH/LH Estradiol basal Inhibina B Hormona antimulleriana (AMH)
Parámetros ultrasonográficos	Recuento de folículos antrales (AFC) Volumen ovárico Estudio doppler de ovarios.
Marcadores genéticos	Mutación en la subunidad b de la LH Mutación en el receptor de FSH Mutación en el receptor de LH
Modelos multiparamétricos	Medición de FSH, AMH y CFA

2. PRUEBAS ESTÁTICAS:

a. DETERMINACIÓN DE FSH SÉRICO BASAL:

La determinación de las cifras séricas basales de hormona folículo estimulante (día 3, 4 o 5 del ciclo menstrual) es el indicador más utilizado en la evaluación de la reserva ovárica debido, fundamentalmente, a su bajo costo y a su aceptable valor predictivo (2). Cuando se establece un **punto de corte de 10 UI/ml**, la determinación basal de FSH tiene sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos de 60, 100, 100 y 94.7%, respectivamente, en pacientes mayores de 30 años sometidas a procedimientos de fertilización asistida (3). La elevación de FSH se vincula con alteraciones de la fase proliferativa e incapacidad para regular la foliculogénesis y la maduración folicular, disfunción ovulatoria y acortamiento de la fase lútea. Su valor debe tomarse con cautela en mujeres menores de 35 años con ciclos regulares y sin factores de riesgo de baja reserva ovárica, ya que se ha publicado que alrededor de 50% de las mujeres con cifras basales altas de FSH se embarazan (4), asimismo puede haber elevaciones transitorias de FSH (4). Esto puede explicarse parcialmente por la variabilidad de las concentraciones de la hormona y la heterogeneidad de sus isoformas (5), además existe variación mensual debido a persistencia de cuerpo lúteo (6). Sin embargo, la medición de FSH no guarda una fuerte asociación con pronóstico de embarazo, sin embargo mantiene un buen valor predictivo negativo con valores elevados (7), y es más útil a mayor edad de la paciente (8).

b. DETERMINACIÓN DE ESTRADIOL SÉRICO:

La **disminución basal de estradiol (< 30 pg/ml)** indica menoscabo de la función esteroidogénica ovárica. Sin embargo no hay puntos de corte que demuestren sensibilidad ni especificidad aceptables como indicador de la reserva ovárica además revelan una escasa correlación con la respuesta clínica a la hiperestimulación ovárica controlada y con las tasas de embarazo. En un estudio (9) la tasa de cancelación fue mayor cuando el estradiol **era menor de 20 pg/ml o mayor de 80pg/ml**. En otro estudio (10) también demostró que los niveles elevados de E2 en día 3 (>80pg/ml), se correlacionaban con

menores tasas de embarazo clínico y mayores tasas de cancelación de ciclo; asimismo mientras mayor eran los niveles séricos (>100pg/mL) eran peor los resultados. Asimismo mientras menores eran los niveles de E2 (<30pg/mL) peores resultados presentaban en otros estudios (11). Existen pocos estudios que evalúan su precisión diagnóstica en cuanto a baja respuesta y probabilidad de no embarazo.

c. DETERMINACIÓN DE HORMONA ANTIMÜLLERIANA (HAM)

La hormona antimülleriana es una glucoproteína que se origina en las células de la granulosa de los folículos en crecimiento (pre-antrales y antrales pequeños) siendo un modulador negativo de la foliculogénesis ovárica. Su determinación es un indicador clínico confiable en la evaluación de la reserva ovárica ya que traduce de forma indirecta la cantidad y actividad de los folículos reclutados. Comparada con otros marcadores de reserva ovárica, la HAM manifiesta menos variabilidad y sus concentraciones son uniformes a lo largo del ciclo menstrual (**1.1 ng/mL en mujeres ovulatorias**). Las concentraciones séricas de esta hormona disminuyen con el envejecimiento, y se correlacionan con el número de folículos recuperados en ciclos FIV. Se ha reportado que estas pacientes tienen tasas altas de implantación y embarazo cuando sus concentraciones séricas son mayores de 2.7 ng/ml. (12-15)

Las limitaciones de la HAM son los puntos de corte y estandarización en relación con el logro de embarazo y la predicción de mala respuesta; por lo que se sugiere utilizar en conjunto otros indicadores, como el conteo de folículos antrales (CFA) a través de ultrasonido (16-18).

Se ha visto que los niveles de HAM muestran una variación en función de la edad de la paciente, por lo que un punto de corte aislado no es adecuado para valorar baja reserva ovárica, por lo que se puede utilizar un nomograma (19).

En un metanálisis de 13 estudios, se evidenció que HAM tiene la misma precisión diagnóstica para predecir pobre respuesta y no embarazo al igual que el conteo de folículos antrales (20). Además su precisión es comparable con la medición de FSH, conteo de folículos antrales, test de carga con citrato de clomifeno y test de estimulación con FSH (21-22).

Además, se puede utilizar en la evaluación de la reserva ovárica para las mujeres jóvenes con cáncer (23). La medición de HAM antes y después de la quimioterapia permite la detección de diferencias en la toxicidad de ovario entre los regímenes de quimioterapia y puede ayudar a evaluar la función ovárica a largo plazo (23-24).

TABLA N° 2: UTILIDAD DEL USO DE HORMONA ANTIMULLERIANA (42,43,44)

Reproducción asistida	Permite individualización de protocolos de estimulación ovárica.
Síndrome de ovario poliquístico	Niveles elevados se relacionan con fisiopatología de SOP. Valores nos pueden ayudar en diagnóstico
Quimioterapia-radioterapia	Permite hacer seguimiento en pre y post tratamiento.
Cirugías ginecológicas	Permite hacer una valoración en pre y post cirugía y su impacto en la reserva ovárica.

d. DOSAJE DE INHIBINA B

Es una hormona glicoproteína que es secretada principalmente por los folículos preantrales y antrales. La concentración sérica de inhibina B disminuye con la disminución relacionada con la edad en el número de ovocitos. La inhibina B tiene realimentación negativa central que controla la secreción de FSH; por lo tanto, una disminución en los niveles de inhibina B conduce a un aumento de la secreción hipofisaria FSH y los niveles de FSH folicular temprana superiores. Sin embargo, existe una variabilidad significativa en los niveles de inhibina B entre los ciclos menstruales. Este marcador no predice con fiabilidad una mala respuesta a la estimulación ovárica y, por lo tanto, no es una prueba recomendada (25).

3. PARÁMETROS ULTRASONOGRÁFICOS

a. CONTEO DE FOLÍCULOS ANTRALES: (CFA)

El conteo de folículos antrales por ecografía, en condiciones basales y sin estimulación ovárica, es uno de los principales indicadores de reserva ovárica y la predicción de la respuesta a la hiperestimulación ovárica controlada. El número y el diámetro de los folículos antrales de una **reserva ovárica normal** y de buena respuesta a la hiperestimulación controlada varían de **6 a 18 folículos**, y de **2 a 10 mm de diámetro**. En ciclos FIV, con un conteo mayor de cinco folículos se observó buena respuesta ovárica a la hiperestimulación, lo que produjo adecuadas tasas de embarazo (26). El CFA se correlaciona positivamente con otros indicadores. **Se recomienda realizarlo de manera rutinaria en tratamientos de reproducción**. Existe una correlación positiva entre la edad de la paciente y el volumen ovárico, ya que este disminuye a partir de los 35 años de edad (27,28). Se considera como una **prueba de primera línea** en la evaluación de reserva ovárica. Algunos indican que el CFA es mejor predictor para baja respuesta y tasa de embarazo (29), mientras otros evidencian mayor diferencia significativa (30). La medición de CFA ha demostrado tener mejor valor predictivo que la de FSH basal (31). Asimismo se ha correlacionado con el número de ovocitos recuperados en aspiración folicular y la tasa de embarazo en ciclos de FIV (32). Algunos estudios muestran superioridad del CFA sobre la medición de AMH para predecir baja respuesta (33). La medición de CFA tiene variabilidad baja y reproducibilidad adecuada. Existe variabilidad interciclo: hay variaciones ciclo a ciclo pero no afectan el valor predictivo del CFA, el recuento repetido no mejora el valor predictivo del test. Cuando haya discordancia entre el CFA y HAM, es preferible guiarnos por el CFA para el manejo (45).

TABLA N°: 3: LOS REQUISITOS CLÍNICOS Y TÉCNICOS BÁSICOS PARA LA EVALUACIÓN DEL RECuento DE FOLÍCULOS ANTRALES (46)

Consideraciones clínicas:

- Contar los folículos entre los días 2 y 4 de un ciclo menstrual espontáneo o con ACO para evitar el efecto de la variación intra-ciclo. (Se puede contar también en cualquier día del ciclo)
- Incluir todos los folículos antrales de 2 a 10 mm de diámetro.

Consideraciones técnicas:

- Un personal debidamente capacitado en eco TV, debe realizar AFC en cada servicio.
- Las imágenes bidimensionales en tiempo real son adecuadas.
- Utilice un transductor transvaginal.
- Utilizar una sonda con una frecuencia mínima de 7 MHz, que se mantenga en un estado adecuado y capaz de resolver una estructura de 2 mm de diámetro.

- Utilice un proceso sistemático para contar folículos antrales:
 - Identificar el ovario
 - Explore las dimensiones en dos planos (realice un barrido de exploración)
 - Decidir la dirección del barrido para medir y contar folículos
 - Mide el folículo más grande en dos dimensiones
 - Si el folículo más grande tiene ≤ 10 mm de diámetro:**
 - Comience a contar desde el margen ovárico externo del barrido hasta el margen opuesto
 - Considere que cada estructura transónica redonda u ovalada dentro de los márgenes ováricos es un folículo
 - Repetir el procedimiento con el ovario contralateral.
 - Combine el número de folículos en cada ovario para obtener el AFC
 - Si el folículo más grande tiene > 10 mm de diámetro:**
 - Determine el rango de tamaño de los folículos midiendo cada folículo secuencialmente más pequeño, a su vez, hasta que se encuentre un folículo con un diámetro de ≤ 10 mm.
 - Realice un recuento total (como se describe) independientemente del diámetro del folículo
 - Reste el número de folículos de > 10 mm del recuento total de folículos.

b. VOLUMEN OVÁRICO: (VO)

La valoración ecográfica del VO se ha relacionado con la capacidad de respuesta ovárica a las TRA, de forma que su reducción se acompaña de baja respuesta en términos de reducción del nivel de E2, ovocitos reclutados y tasas de gestación (34) y elevadas tasas de cancelación. Aunque son necesarios más estudios, se puede incluir en los protocolos de valoración inicial de las pacientes candidatas a TRA. Este marcador tiene menos precisión diagnóstica que el conteo de folículos antrales (35). Es un pobre predictor de ovocitos obtenidos en ciclos de FIV. Presenta limitaciones en antecedentes de cirugías ováricas, síndrome de ovario poliquístico y con folículos persistentes o patología tumoral ovárica. Punto de corte de 3cc.

c. FLUJOMETRÍA DOPPLER:

Existe una relación entre el flujo sanguíneo del estroma ovárico y la respuesta folicular del ovario, las pacientes con baja respuesta tienen bajo flujo arterial ovárico en fase folicular precoz y ciclo espontáneo. No está investigado como parámetro único sino junto al CFA. Presenta estudios escasos, poco reproducibles y con resultados variables (36)

4. BIOPSIA DE OVARIO (BO)

El **patrón de referencia** en la evaluación de la reserva ovárica es el conteo de la población de folículos primordiales en ambos ovarios. El conteo de folículos podría reflejar el pool folicular. La densidad folicular disminuye con el incremento de la edad. Se ha encontrado un número de folículos significativamente menor en la biopsia de ovario de mujeres con menopausia precoz, anovulación crónica o baja reserva ovárica, cuando se compara con mujeres fértiles. Un estudio observó que la BO no proporciona información adicional en la caracterización clínica de reserva ovárica, y que la muestra de tejido es insuficiente para extrapolar el conteo de folículos encontrados a los del resto del ovario (37).

Limitaciones:

- Amplia variación en el número y distribución de folículos ováricos incluso en el mismo ovario y en el mismo paciente (38).

- La reserva ovárica no es un número anatómico estático de folículos, es un proceso dinámico (39).
- No existen estudios que evalúan el valor predictivo de histopatología antes de la estimulación para FIV (40)
- No tiene utilidad práctica porque solo puede obtenerse por laparotomía o laparoscopia, asimismo puede generar adherencias. (41)
- Al contar con conteos bajos en la biopsia no predice exactamente la posibilidad de embarazo.

De acuerdo con esto, la biopsia no resulta útil en la evaluación de la reserva ovárica de pacientes infértiles

TABLA N° 02: RENDIMIENTO DIAGNOSTICO DE PRUEBAS DE FUNCION OVARICA PARA PREDICION DE BAJA RESPUESTA			
PRUEBA	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	AREA BAJO LA CURVA ROC
Edad	30.6%	96.5%	0.76
FSH> 10 U/L	10-30%	80-90%	0.75-0.82
Estradiol> 80 pg/mL	23%	86%	0.50
Hormona antimulleriana< 0.7ng/mL	40-97%	78-92%	0.85
Conteo de folículos antrales	9-73%	73-100%	0.83-0.93
Inhibina B > 45pg/mL	40-80%	64-90%	0.77-0.86
Modelos multiparamétricos	39-97%	50-96%	0.82
Biopsia de Ovario	No evaluado	No evaluado	No evaluado

VI. MANEJO SEGÚN NIVEL Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

1. Realizar las siguientes pruebas de función ovárica:

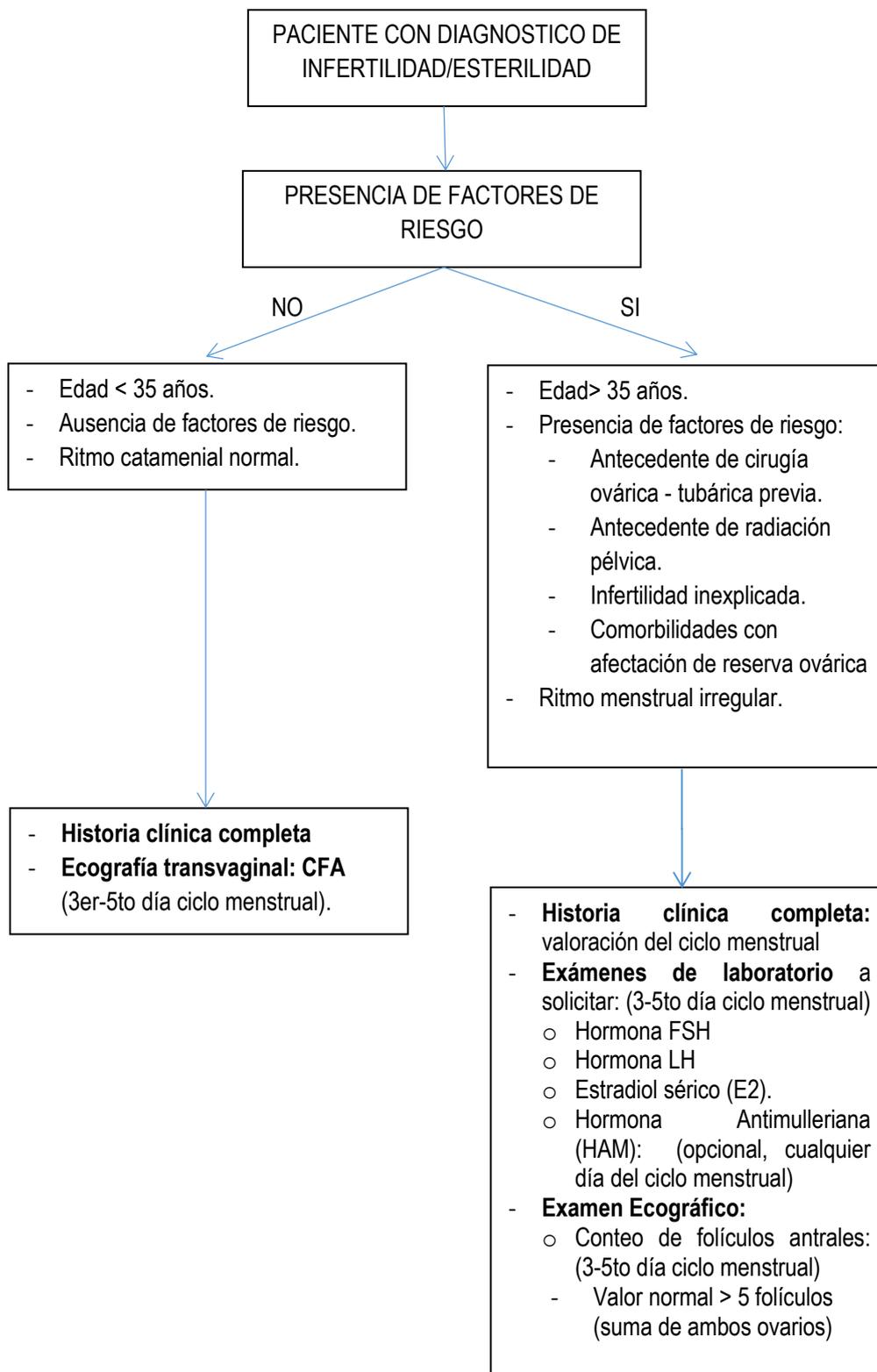
- Historia clínica completa: valoración del ciclo menstrual
- Exámenes de laboratorio a solicitar: (3-5to día ciclo menstrual)
 - o Hormona FSH
 - o Hormona LH
 - o Estradiol sérico (E2).
 - o Progesterona sérica (P4).
 - o Hormona Antimulleriana (HAM): (opcional, cualquier día del ciclo menstrual)
- Examen Ecográfico:
 - o Conteo de folículos antrales: (3-5to día ciclo menstrual)
 - Valor normal > 5 folículos (suma de ambos ovarios)

2. Selección de pacientes:

Solicitar exámenes hormonales y ecografía transvaginal a las siguientes pacientes:

- Edad mayor de 35 años.
- Antecedente de cirugía ovárica - tubárica previa.
- Antecedente de radiación pélvica, quimioterapia.
- Infertilidad inexplicada.
- Comorbilidades con afectación de reserva ovárica

VII. FLUJOGRAMA DE VALORACIÓN DE PRUEBAS DE RESERVA OVÁRICA:



VIII. ANEXOS

ANEXO 1

NIVELES DE HAM, FSH Y CONTEO DE FOLÍCULOS ANTRALES EN MUJERES SEGÚN EDAD			
PARAMETROS**	24-33 años	34-38 años	>39 años
HAM (ng/mL)	2.1 (1.1-3.4)	1.6 (0.8-2.9)	1.1 (0.5-2.3)
FSH basal (UI/L)	6.9 (5.5-8.3)	7.4 (6.0-9.4)	7.9 (6.2-10.6)
CFA	11(8-16)	10 (6-13)	7 (4-11)

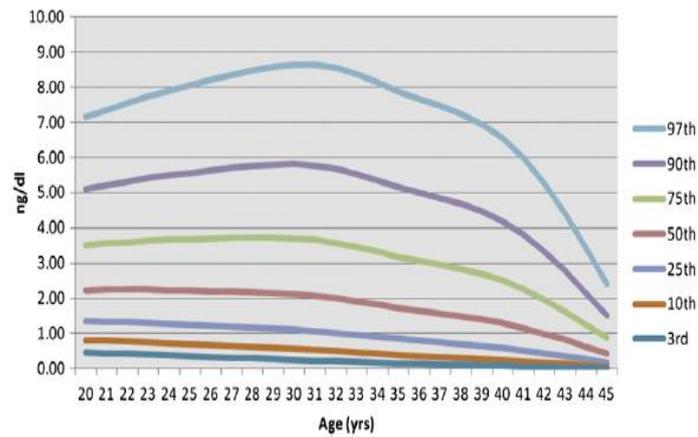
* Cuadro modificado de bibliografía 19.

** Valores en función de la mediana y rango intercuartil.

ANEXO 2

FIGURE 1

Correlation between the 3rd, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, and 97th percentiles of serum AMH level and age.



Almog. Age-related normogram for antimüllerian hormone. *Fertil Steril* 2011.

IX. BIBLIOGRAFIA

1. ASRM. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012; 98: 1407–15
2. Gupta S, Sharma D, Surti N, et al. Ovarian reserve testing: systematic review of the literature. *Arch Med Sci* 2009; 5:S143–S150.
3. Ramalho B, Silva AC, Silva JC, et al. Ovarian reserve evaluation: state of art. *J Assist Reprod Genet* 2008;25:311-322.
4. van Montrifrans JM, Hoek A, van Hoof MH, et al. Predictive value of basal follicle-stimulating hormone in a general subfertility population. *Fertil Steril* 2000;74:97-103.
5. Letterie GS, Lee JS, Padmanabhan V. Assessment of ovarian reserve by using the follicle-stimulating hormone isoform distribution pattern to predict the outcome of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2006;86:1547-1549.
6. Gomes CM, Serafini PC, Motta EL, et al. Administration of a pharmacophysiologic dose of recombinant human chorionic gonadotropin at menses promotes corpus luteum rescue. *Int J Gynaecol Obstet* 2010; 108:158–159.
7. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, et al. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2006; 12:685–718
8. Sills ES, Alper MM, Walsh AP. Ovarian reserve screening in infertility: practical applications and theoretical directions for research. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 146:30–36.
9. Frattarelli J, Bergh P, Drew M, et al. Evaluation of basal estradiol levels in assisted reproductive technology cycles. *Fer Ster* 2000; 74(3): 518-524.
10. Smotrich DB, Widra EA, GJindoff PR, Levy MJ, Hall JL, Stillman RJ. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*.1995;64(6):1136-40.
11. Licciardi FL, Liu HC, Rosenwaks Z. Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1995;64(5):991-4.
12. Broer S, Mol B, Dolleman M. The role of anti-Müllerian hormone assessment in assisted reproductive technology outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010; 22:193–201
13. Ustaa T, Oral E. Is the measurement of anti-Müllerian hormone essential? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012, 24:151–157.
14. La Marca A, Sighinolfi G, Baraldi E, et al. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Human Reproduction Update* 2010; 16(2):113–130.
15. Loh J, Maheshwari A. Anti-Müllerian hormone—is it a crystal ball for predicting ovarian ageing? *Human Reproduction* 2011; 26(11): 2925–2932.
16. Kwee J, Schats R, Mc Donnell J, Themmen A, et al. Evaluation of anti-Müllerian hormone as a test for the prediction of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2008; 90:737-743.
17. Gnoth C, Schuring AN, Friol K, Tigges J, et al. Relevance of anti-Müllerian hormone measurement in a routine IVF program. *Hum Reprod* 2008;23:1359-1365.
18. Muttukrishna S, McGarrigle H, Wakim R, Khadum I, et al. Antral follicle count, anti-Müllerian hormone and inhibin-B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? *BJOG* 2005;112:1384-1390.
19. Almog B, Shehata F, Suissa S et al. Age-related normograms of serum antimüllerian hormone levels in a population of infertile women: a multicenter study. *Fertil Steril* 2011; 95(7): 2359-2363.
20. Broer S, Willem B, Mol J, Hendriks D. The role of antimüllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril* 2009;91:705–14.
21. Kwee J, Schats R, Mc Donnell J. Evaluation of anti-Müllerian hormone as a test for the prediction of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2008;90:737–43

22. Majumder K, Gelbaya T, Laing I. The use of anti-Müllerian hormone and antral follicle count to predict the potential of oocytes and embryos. *Eur J Obst Gynecol Repr Biol* 2010; 150:166–170
23. Peigne M, nivel Decanter C. Suero AMH Como un marcador de efectos agudos ya largo plazo de la quimioterapia sobre el contenido folicular ovárica: una revisión sistemática. *Biol Reprod Endocrinol* 2014; 12: 26.
24. Nielsen SN, Andersen AN, Schmidt KT, Rechnitzer C, Schmiegelow K, Bentzen JG, et al. Un seguimiento de 10 años de la función reproductiva en mujeres tratadas por cáncer infantil. *Reprod Biomed Online* 2013; 27: 192-200.
25. American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015b Mar;103 (3):e9-e17. Available at: <http://www.asrm.org/Guidelines/>. November 6, 2015
26. Chang M, Chiang C, Hsieh T. Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 1998; 69(3): 505-510.
27. Haadsma ML, Bukman A, Groen H, Roelofzen EMA, et al. The number of small antral follicles (2-6 mm) determines the outcome of endocrine ovarian reserve test in a subfertile population. *Hum Reprod* 2007; 22:1925-1931.
28. Jayaprakasan K, Campbell B, Hopkisson J, Clewes J, et al. Establishing the intercycle variability of three-dimensional ultrasonographic predictors of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2008;90:2126-2132.
29. Mutlu F, Erdem M, Erdem A et al. Antral follicle count determines poor ovarian response better than anti-müllerian hormone but age is the only predictor for live birth in in vitro fertilization cycles. *J Assist Reprod Genet* 2013;30:657–665
30. Li HWR, Lee VCY, Lau EYL, Yeung WSB, Ho PC, et al. Role of baseline antral follicle count and anti-Müllerian Hormone in prediction of cumulative live birth in the first In Vitro Fertilization cycle: A retrospective cohort analysis. *PLoS ONE* 2013; 8(4): e61095. doi:10.1371/journal.pone.0061095.
31. Hendrik D, Mol B, Bancsi L, et al. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle stimulating hormone level. *Fertil Steril*2005;83:291–301.
32. Silva GM, Diniz AL, Bernardino M, Marcolini TT, Perillo LC, Pires WP, Pessoa SM. Number of antral follicles and the success of in vitro fertilization: a multivariate analysis. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2014; 35:135-146.
33. Mutlu M, Erdem M, Erdem A. Antral follicle count determines poor ovarian response better than anti-müllerian hormone but age is the only predictor for live birth in in vitro fertilization cycles. *J Assist Reprod Genet* 2013; 30:657–665
34. Tinkanen H, Blauer M, Laippala P, et al. Correlation between serum inhibin-B an other indicators of the ovarian function. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;94:109-113.
35. Hendriks D, Kwee J, Mol B, te Velde E, et al. Ultrasonography as a tool for the prediction of outcome in IVF patients: a comparative meta-analysis of ovarian volume and antral follicle count. *Fertil Steril* 2007; 87(4): 764-775.
36. Barri P, Carreras O, Tur R, et al. Sonographic assessment of ovarian reserve. Its correlation with outcome of in vitro fertilization cycles. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23(4): 206-212.
37. Vital-Reyes VS, Chhieng D, Rodriguez-Burford C, Tellez-Velasco S, et al. Ovarian biopsy in infertile patients with ovarian dysfunction. *Int J Gyn Pathol* 2005;25:90-94.
38. Lambalk C, Koning C, Flett A. Assessment of ovarian reserve: is there a role for ovarian biopsy? *Human Reproduction* 2001; 16(6): 1055-1057.
39. Lass A. Assessment of ovarian reserve. Is there still a role for ovarian biopsy in the light of new data? *Human Reproduction* 2004; 19(3): 467-469.

40. Lambalk C, Koning C, Flett A. Assessment of ovarian reserve. Ovarian biopsy is not a valid method for the prediction of ovarian reserve. *Human Reproduction* 2004; 19(5):1055-1059.
41. Sharara S, Scott R. Assessment of ovarian reserve. Is there still a role for ovarian biopsy? First do no harm! *Human Reproduction* 2004; 19(3):470-471.
42. Iwase A, Osuka S, Goto M, Murase T, Nakamura T, Takikawa S, Kikkawa F. Clinical application of serum anti-Müllerian hormone as an ovarian reserve marker: A review of recent studies. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44(6):998-1006.
43. Victoria M, Labrosse J, Krief F, Cédric-Durnerin I, Comtet M, Grynberg M. Anti Müllerian Hormone: More than a biomarker of female reproductive function. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2019;48(1):19-24.
44. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, Griesinger G, Kelsey TW, La Marca A, Lambalk C, Mason H, Nelson SM, Visser JA, Wallace WH, Anderson RA. The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. *Hum Reprod Update.* 2014;20(3):370-85.
45. Zhang Y, Xu Y, Xue Q, Shang J, Yang X, Shan X, Kuai Y, Wang S, Zeng C. Discordance between antral follicle counts and anti-Müllerian hormone levels in women undergoing in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol.* 2019;17(1):51.
46. Broekmans FJ, de Ziegler D, Howles CM, Gougeon A, Trew G, Olivennes F. The antral follicle count: practical recommendations for better standardization. *Fertil Steril.* 2010;94(3):1044-51.

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA: FACTOR TUBÁRICO EN INFERTILIDAD

I. FINALIDAD

Contribuir al adecuado abordaje en la evaluación, diagnóstico y tratamiento del factor tubárico estructural en infertilidad.

II. OBJETIVO

Revisar evidencia disponible y proveer recomendaciones para la evaluación, diagnóstico y manejo del factor tubárico estructural en infertilidad.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Servicio de Reproducción Humana del Instituto Nacional Materno Perinatal.

IV. EVALUACIÓN DE LA PAREJA INFÉRTIL

4.1. NOMBRE Y CÓDIGO

Nombre : Infertilidad femenina de origen tubárico

CIE 10 : N97.1

V. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1. INTRODUCCIÓN

Las trompas de Falopio son más que conductos pasivos que permiten el transporte de gametos y embriones, juegan también un papel importante en diversas funciones reproductivas como transporte y capacitación espermática, captura y transporte ovocitario, fertilización, soporte nutricional y transporte del embrión (1).

La afección tubárica constituye actualmente una de las principales causas de esterilidad femenina (aproximadamente 25 – 35 % de los casos) (2) y de indicación de realización de ciclos de fertilización in vitro (3).

5.2. ETIOLOGÍA

Es importante saber que entre las causas encontramos la enfermedad inflamatoria pélvica y otros trastornos, como los derivados de endometriosis, salpingitis ístmica nodosa, etc (1).

La trompa es una estructura muy sensible a las infecciones, endometriosis y cirugía, por el daño a la fisiología tubárica que producen los gérmenes patógenos y las adherencias que suelen ocurrir como secuela. De allí que el factor tubarico constituye, en algunas series, la causa más común de infertilidad. La incidencia ha variado poco, a pesar de los progresos en prevención y tratamiento (4). Entre las causas tenemos:

5.2.1. Infecciosas

- 5.2.1.1. Enfermedad inflamatoria pélvica
- 5.2.1.2. Salpingitis ístmica nodosa
- 5.2.1.3. Hidrosalpinx
- 5.2.1.4. Tuberculosis pelvica

5.2.2. Endometriosis

5.2.3. Quirúrgicas

- 5.2.3.1. Bloqueo tubárico bilateral
- 5.2.3.2. Secundaria a cirugías abdomino pélvicas

5.2.4. Otras

- 5.2.4.1. Lesiones polipoides

5.3. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A través del mundo más de 70 millones de parejas sufren de infertilidad, siendo el daño tubarico y la presencia de adherencias la principal causa (5).

5.4. FACTORES DE MAL PRONOSTICO

La severidad y magnitud de daño tubarico, junto al tipo y extensión de las adherencias, constituyen los factores más determinantes del pronóstico reproductivo posterior a un proceso inflamatorio pelviano (6). Entre los factores de mal pronóstico tenemos:

- 5.4.1. Daño en la mucosa tubárica
- 5.4.2. Daño severo uni o bilateral
- 5.4.3. Adherencias severas peritubáricas

5.5. CLASIFICACION SEGÚN SU GRAVEDAD

La clasificación de la patología tubárica es importante para describir la naturaleza y extensión de las lesiones, predecir pronóstico y tener en cuenta la complejidad del tratamiento médico-quirúrgico.

Se han propuesto múltiples clasificaciones para categorizar el daño tubarico y su pronóstico reproductivo, sin embargo, ninguna es universalmente aceptada. Se reconoce que el pronóstico reproductivo es muy bajo (<10%) en mujeres con obstrucción tubárica bilateral y cercano al 70% en mujeres con trompas permeables, endosalpinx conservado y adherencias leves (7).

La clasificación de Hull y Rutherford (8,9) es una de las que más tiene correlación con el pronóstico reproductivo y distingue 3 categorías de daño tubarico, otorga probabilidad de obtener un nacido vivo a los 3 años de seguimiento post cirugía, en relación al incremento de severidad (10).

TABLA N° 01: CLASIFICACION DE HULL – RUTHERFORD

CLASE	NOMBRE	DESCRIPCION	TAZA DE EMBARAZO 3 AÑOS
1	LEVE/MENOR GRADO I	<ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de fibrosis tubárica aun con trompa ocluida (proximalmente) • Ausencia de distensión tubárica aun con trompa ocluida (distalmente) • Mucosa tubárica de apariencia normal. • Adherencias laxas. 	70%
2	INTERMEDIO / MODERADO GRADO II	<ul style="list-style-type: none"> • Daño tubario severo unilateral c/s daño contralateral menor. • Adherencias firmes limitada a trompas y ovarios. 	50%
3	SEVERO/GRADO III	<ul style="list-style-type: none"> • Daño tubárico bilateral. • Fibrosis tubárica extensa. • Distensión tubárica > 1.5cm • Mucosa tubárica anormal. • Obstrucción distal y proximal (bipolar) • Adherencias densas extensas. 	10%

5.6. CLASIFICACION SEGÚN SU LOCALIZACION

5.6.1. Enfermedad tubárica proximal: Incluye adherencias intratubáricas, malformaciones congénitas, endometriosis y salpingitis ístmica nodosa. Esta última se caracteriza por la presentación de divertículos en el endosalpinx ístmico proximal o intramural obliterando eventualmente el lumen de la trompa. La endometriosis puede afectar también la porción intramural proximal entre un 7 a 14 % de los pacientes con infertilidad por factor tubárico (11).

5.6.2. Enfermedad tubárica media: En este tipo se incluyen las adherencias, la salpingitis ístmica nodosa, endometriosis y principalmente el bloqueo tubárico bilateral.

5.6.3. Enfermad tubárica distal: La enfermedad tubárica distal es causada por múltiples factores que incluyen salpingitis, adherencias por cirugía previa y endometriosis. Existe una clasificación para la enfermedad tubárica distal en leve, moderada o severa, basada en el tamaño del hidrosalpinx, extensión de adherencias, grado de preservación de la fimbria y apariencia del endosalpinx. Esta clasificación tiene implicaciones con respecto al embarazo y tasas de ectópicos antes y después de la cirugía reconstructiva tubárica (11).

5.7. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN PATOLOGÍA TUBÁRICA

5.7.1. HISTEROSALPINGOGRAFIA: Es el método de primera línea según la ASRM para estudio de patología tubárica. Tiene poca variabilidad interobservador. Cuenta con una sensibilidad de 65 %, especificidad de 83 %, VPP 69.2-90.9%, VPN 59.2 - 88.2%. Es un test de valor moderado en el estudio de patología tubárica. Tiene mayor valor cuando se presenta obstrucción tubárica bilateral o cuando es distal.

Tiene como ventajas un probable efecto terapéutico al realizarse con soluciones oleosas, probablemente debido al drenaje de detritus intracavitarios, así como un probable efecto inhibitor de la fagocitosis de espermatozoides por parte de los mastocitos (1) así como valorar patrón de pliegues mucosos o adherencias intraluminales (3).

Una de sus probables limitantes es el hecho de poder generar espasmo tubario y con esto resultados falsamente positivos hasta en 50% de los casos, así como el hecho de no poder detectar adecuadamente adherencias peritubarias (1).

Su principal limitación será la presencia de obstrucción tubárica proximal asociada (3).

Entre las contraindicaciones para realizar la HSG se encuentran: (12)

- Embarazo.
- Toda infección del tracto genito-urinario, ya que pudiera ocasionar un riesgo de infección ascendente.
- Hipersensibilidad al medio de contraste, debido al riesgo de provocar una reacción anafiláctica

5.7.2. **HISTEROSALPINGOGRAFIA DE CONTRASTE:** Se realiza a través de la inyección de un medio de contraste de ácido palmítico (ECOVIST), tiene una sensibilidad del 93%, especificidad del 89.7%, LHR (+):9 y LHR(-) de 0.07. Sin embargo tiene una gran variabilidad entre ecografistas. Es operador dependiente.

5.7.3. **SONOHISTEROGRAFIA:** Se han reportado sensibilidad de 78.2- 89% especificidad 87-100%, con VPP 75.8-82.7%, VPN 91.2% para la evaluación tubaria. Al parecer, es mejor que la histerosalpingografía, y comparable con la cromotubación laparoscópica, siendo su principal ventaja la posibilidad de detección de anomalías uterinas, bajo costo y buena tolerancia (1).

5.7.4. **LAPAROSCOPIA / DYE TEST:** Es el gold standard de estudio. Tiene una sensibilidad del 100% y especificidad del 100%. Si existe obstrucción bilateral el OR para embarazo baja a 0.2 (0.10-0.35) y si es unilateral el OR es 0.65 (0.40-0.85).

Junto con la cromotubación, tiene como ventajas la posibilidad de diagnosticar adherencias peritubaricas, endometriosis y observar alteraciones uterinas, así como poder utilizarla como un tratamiento terapéutico en el mismo evento quirúrgico (3).

Sin embargo es invasiva, costosa y amerita sala de operaciones, por lo que no es adecuada su realización rutinaria en el estudio de infertilidad (1).

5.7.5. **SALPINGOGRAFIA SELECTIVA Y CATETERIZACIÓN TUBÁRICA:** Es el método que estudia y trata el bloqueo proximal a la vez. Es el mejor test para examinar el bloqueo proximal. Sirve para identificar el bloqueo proximal por espasmo (mejores tasas de embarazo). Es caro y tiene complicaciones como perforación uterina y tubárica.

5.7.6. **SALPINGOSCOPIA:** La salpingoscopia es una aproximación endoscópica para el diagnóstico del daño tubárico intraluminal. Durante la laparoscopia un

salpingoscopia rígido se inserta dentro de la trompa distal logrando visualizar la mucosa hasta la ampolla (11).

Evalúa la presencia de distorsión de arquitectura, adherencias y destrucción de la mucosa tubárica. Si la presencia de daño es severo tiene una fuerte asociación con infertilidad. Es un procedimiento invasivo, costoso y se necesita personal experimentado.

5.7.7. **FALLOPOSCOPIA:** Este es un micro endoscopio flexible de alta resolución, de 0,5 mm de diámetro, y que magnifica 50 veces con su óptica (11). Consiste en una endoscopia tubárica por vía transcervical. Es una técnica difícil y se necesita mucha experiencia. Se estima un 43% procedimientos fallidos. Está en poco uso y se recomienda con fines de investigación.

5.7.8. **ANTICUERPOS ANTI-CLAMYDIA:** Tiene una sensibilidad del 44% y una especificidad del 54% para detectar patología tubárica. Asociado a una histerosalpingografía alterada, está fuertemente asociado a patología estructural por lo que ayudaría a seleccionar que pacientes pueden ir a laparoscopia.

La detección de anticuerpos anti-Chlamydia (IgG) ha demostrado ser el abordaje más costo-efectivo y menos invasivo para enfermedad tubaria, y puede funcionar como una herramienta de escrutinio. Se ha reportado sensibilidad de 72.7% y especificidad de 75-77%, posibilidad postprueba (negativa) 14% (95% IC 4-23), y en caso de ser positiva de 53% (95% IC 16-90) con este estudio poco invasivo y de bajo costo; sin embargo, con la limitación de no proveer información anatómica (1).

TABLA N° 02: EXÁMENES AUXILIARES EN PATOLOGÍA TUBÁRICA: (33,34,35,36)

	TROMPAS DE FALOPIO	CAVIDAD UTERINA	ADHERENCIAS PERITUBULARES	ANEXOS	DOLOR	AMBULATORIO	OPERADOR DEPEND.	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VPP	VPN
HISTERO-SALPINGOGRAFIA	SI	SI	NO	NO	++	SI	SI	72-88%	68-89%	70-94%	56-76%
HISTEROSONO-SALPINGOGRAFIA	SI	SI	NO	SI	+	SI	SI	75-96%	67-100%	72-94%	50-96%
TEST DE CLAMYDIA	NO	NO	NO	NO	-	SI	NO	60%	88%	53%	14%

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1. CUADRO CLÍNICO

La lesión en las trompas puede producir un hidrosalpinx secundario a una obstrucción generalmente distal, ocasionando manchados intermitentes interciclos. En caso de EPI aguda es frecuente tener fiebre, dolor pélvico y leucorrea. Las EPI crónicas cursan de forma asintomáticas con leves molestias en hipogastrio y leucorrea.

6.2. EXÁMENES AUXILIARES

Los descritos en el apartado 5.7

6.3. MANEJO SEGÚN LOCALIZACION TUBARICA

6.3.1. PATOLOGIA TUBARICA PROXIMAL:

Constituye entre el 10-30% de patología tubárica evidenciada por histerosalpingografía. Sin embargo por este estudio se encuentra hasta un 50% de falsos positivos debido a que la unión útero-tubárica (ostium) tiene un esfínter funcional modulado por estrógenos y progesterona. El 50% de patología proximal es debido a EPI, que produce asimismo múltiples puntos de obstrucción. Según el número de episodios de EPI, en el primer episodio se encuentra 11% de oclusión, segundo episodio el 23% y el tercero 54% de oclusión (13).

La causa más común en países desarrollados es la salpingitis nodosa, una enfermedad tubaria de origen desconocido, otras menos frecuentes son tapones de mocos, sinequias cornuales, pólipos y endometriosis. Obstrucción proximal puede ser dividida en dos causas: obstructiva y no obstructiva, esta última se refiere a que no obstruye la trompa totalmente pero si de manera funcional, entre sus causas son reconocidas la salpingitis nodosa y adhesiones peritubaricas (14).

CAUSAS

- Enfermedad Pélvica Inflamatoria
- Malformaciones congénitas
- Salpingitis Ístmica Nodosa
- Endometriosis
- Pólipo Tubárico
- Espasmo del ostium tubárico.

TABLA N° 3:

CONDICIONES ASOCIADAS A OBSTRUCCION PROXIMAL Y RESPUESTA A CATETERIZACION TRANSCERVICAL	
RESPONDE	CONDICION
FRECUENTEMENTE	Espasmo ostium tubárico, edema estromal, detritus, aglutinación de mucosa, secreciones mucosas.
OCASIONALMENTE	Pólipos cornuales, salpingitis crónica, endometriosis, salpingitis ístmicanodosa, sinequias, infección parasitaria.
NUNCA	Fibrosis luminal, reanastomosis tubárica fallida, miomas, atresia congénita, tuberculosis genital.

TRATAMIENTO

Se puede conseguir una tasa de embarazo del 68% con el tratamiento quirúrgico. Se vio que solo tratamiento del bloqueo proximal unilateral aun no ha sido determinado, un estudio observo similares tasas de gestación con hiperestimulación ovárica controlada e IIU en pacientes con oclusión proximal unilateral no tratada y en quienes tenían infertilidad de causa desconocida, por lo que el manejo se recomienda en caso de obstrucción proximal bilateral (15). Sin embargo se recomienda el tratamiento asi sea unilateral.

- **CANULACION TRANSCERVICAL Y SALPINGOGRAFIA:** La presión del contraste abre la trompa. Puede realizarse bajo guía fluoroscópica, faloposcopia, sonográfica e histeroscopia. Se utiliza el catéter de Novy. Tiene una efectividad del 85%, tasa de embarazo del 50% y un tasa de reoclusión del 30%. Existe un riesgo de perforación del 3-11% (16). Si se consigue permeabilizar la trompa pero utilizando una presión elevada es menor el pronóstico de embarazo. Si se utiliza presión alta el 12-14% consigue embarazo y el 25-50% de embarazo ectópico. Cuando es con presión baja el 35% consigue embarazo y el 8% resulta en embarazo ectópico. Es el gold standard para el manejo de patología proximal. Si no se resuelve la obstrucción por canulación transcervical y la paciente tiene criterios para manejo quirúrgico se procede a mini laparotomía y anastomosis tubo-cornual, sin embargo presenta bajas tasas de éxito (17).

- **ANASTOMISIS TUBOCORNUAL (Reimplantación tubárica):** Consiste en el reimplante útero-tubárico proximal. Se consigue una tasa de embarazo del 22-48.9%, y embarazo ectópico de 7.4 a 16% Se debe realizar técnicas de microcirugía porque las tasas de estenosis es menor, con técnicas macro quirúrgicas producen un 80% de estenosis. Las tasas de embarazo son menores que con canulación transcervical. Actualmente casi en desuso (1).

- **ADHESIOLISIS PERITUBARICA:** Consiste en la lisis de adherencias peritubáricas. La tasa de embarazo en lisis de adherencias laxas llega al 80% y en adherencias firmes 20%. La adhesiolisis laparoscópica es de elección y de preferencia en adherencias laxas. La tasa de embarazo aumenta en función del tiempo, al año 27%, 2 años 47% y 3 años 50%; teniendo una efectividad promedio del 50%.

- **TERAPIA DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA DE ALTA COMPLEJIDAD:** Un procedimiento de FIV ofrece a la paciente un tiempo más corto para lograr el embarazo, aproximadamente un mes frente a más de dos años en los tratamientos quirúrgicos. No es necesaria la anestesia, lo que significa un menor riesgo para la paciente; y el 38% de nacimientos vivos por ciclo es un índice superior a los ofrecidos por la mayoría de tratamientos quirúrgicos (18). La fertilización in vitro se indica teniendo entre las principales indicaciones para patología proximal:
 - ✓ Edad mayor de 35 años.
 - ✓ Doble obstrucción tubárica o múltiples obstrucciones.
 - ✓ Presencias de otros factores de infertilidad asociados.
 - ✓ Ausencia de embarazo luego de 12 meses posterior al tratamiento quirúrgico.
 - ✓ Presencia de embarazo ectópico luego del tratamiento quirúrgico.
 - ✓ Adherencias firmes evidenciadas por laparoscopia.
 - ✓ Imposibilidad de tratamiento quirúrgico por síndrome adherencial severo.

6.3.2. PATOLOGIA TUBARICA MEDIA (REVERSIÓN DE BLOQUEO TUBARICO BILATERAL)

En este tipo se incluyen las adherencias, la salpingitis itsmica nodosa, endometriosis y principalmente el bloqueo tubárico bilateral. El tratamiento del BTB solo consta de la re-anastomosis tubárica ó FIV.

Entre las causas más frecuentes para solicitar reversión de oclusión, encontramos cambios de pareja, corta edad al momento del procedimiento (< 28 años, con rango de 20 a 37) muerte de un hijo, cambios en su situación económica, entre otros (19).

ESTUDIO DE PACIENTE CANDIDATO PARA REVERSION DE BTB

Se debe estudiar lo siguiente:

- Estado fértil del paciente: Antecedente de embarazos previos.
- Informe operatorio previo.
- Pruebas de función ovárica.
- Histerosalpingografía: Estado del lumen y longitud tubárica.
- Estudio seminal.

SELECCIÓN DE PACIENTE CANDIDATO PARA REVERSION DE BTB

Se considera tratamiento quirúrgico en pacientes:

- Edad < 40 años.
- Reserva ovárica adecuada.
- Trompa de Falopio con enfermedad leve a moderada.
- Longitud tubárica residual > 4 centímetros.
- Ausencia de otros factores de infertilidad asociados.
- Manejo de técnicas microquirúrgicas.
- Recursos económicos limitados para TRA.
- Tiempo corto de esterilización (relativo)

Como regla se sabe que la longitud residual de la trompa se asocia de manera directa a la tasa de embarazo multiplicado por 10.

FACTORES QUE INCIDEN EN EL ÉXITO DE LA REVERSIBILIDAD:

- ✓ *Longitud de la trompa:* Mientras más largo sea el segmento no dañado de la trompa después de la oclusión, mayores son las probabilidades de que la recanalización tenga éxito. Mujeres con trompa de más de 5 cm tuvieron más embarazos después de la recanalización quirúrgica, comparadas con las de menor de 3 cm (20).
- ✓ *Tipo de Técnica Utilizada* En clips anillos las tasas de éxito pueden ser mayores (60 % y 62 %). En técnicas de Pomeroy, Irving Uchida son algo más difíciles de recanalizar. Las tasas de embarazo se sitúan entre el 45 y el 70%. La electrocoagulación unipolar, es una técnica con la cual la recanalización informa una tasa de embarazo entre el 25 y el 68 % y presenta una mayor tasa de embarazo ectópico, aproximadamente el 5 % comparado con el riesgo del 2% o menor que presentan las mujeres en las que se utilizaron otras técnicas (20).

- ✓ *El sitio donde se realice la oclusión* Las realizadas en el istmo son las más fáciles de recanalizar (20).
- ✓ *Edad de la mujer y tiempo transcurrido desde la ligadura tubaria* En algunos centros no se realiza la operación de recanalización en mujeres mayores de 35 años ya que la fertilidad disminuye con la edad, y el riesgo de complicaciones durante el embarazo aumenta. Además de la edad, las posibilidades de recanalización exitosa disminuyen con el tiempo transcurrido desde la ligadura tubaria (20) observándose alteraciones como aplanamiento de los pliegues mucosos, deciliación, poliposis y otros en casos con más de cinco años transcurridos desde la cirugía (19).

TRATAMIENTO:

• REANASTOMOSIS TUBO-TUBÁRICA:

Se realiza por incisión por minilaparotomía y se realiza con sutura con nylon 5^º0 en dos planos.

Para que la cirugía tubaria sea exitosa es importante que no hay otros factores asociados, pacientes jóvenes y que la longitud de la salpinge sea adecuada (19). Con reversión por microcirugía se obtienen en promedio hasta la fecha, tasas de embarazo de 62% (rango 58% al 90%); ectópicos 2% al 7,2% y abortos espontáneos 15,8% al 21,7% (21)

La anastomosis itsmico-itsmica tiene la tasa más alta de embarazo (puede llegar al 80%). Sin embargo si paciente > 40 años menos del 50%, mientras que en menores llega al 80%(22). Tasa de nacido vivo promedio es de 55-81% (promedio 54%), tasa de embarazo ectópico del 6.7%. Si longitud tubárica > 5 cm, tiene buen pronóstico.

• REVERSIÓN POR LAPAROSCOPIA

Ofrece una tasa de embarazos de 53,1% (rango de 50% a 82%), consecimiento mínimo de 18 meses. Se aduce a favor, el ser una técnica menos invasiva y con menor tiempo de hospitalización (21). En su contrapesan la necesidad de laparoscopios con magnificación, la dificultad técnica, mayor tiempo quirúrgico (201 minutos para laparoscopia vs. 148 minutos para microcirugía) y costos superiores a microcirugía (23).

• TERAPIA DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA DE ALTA COMPLEJIDAD:

Es el tratamiento alternativo al quirúrgico. Se vio tasas de embarazos por ciclo de 34,3% (múltiples 12,4%, únicos 19,9%,no determinados 2,0%); los embarazos terminaron en recién nacidos vivos 82,7%; abortos 15,0%; y ectópicos 0,7%) (21).

La FIV no depende de muchos factores y con ovodonación puede conseguir tasas muy altas de embarazo .Tienen las siguientes indicaciones: (24)

- ✓ Edad > 35 años.
- ✓ Reserva ovárica disminuida.
- ✓ Trompa de Falopio con enfermedad severa, compromiso de la fimbria. (tasa embarazo <10%)
- ✓ Trompa residual corta < 4 cm.
- ✓ Calidad del semen alterada.

- ✓ Tiempo largo de esterilización.
- ✓ Disponibilidad de TRA alta complejidad.
- ✓ No embarazo luego de 1 año de anastomosis tubo-tubárica.
- ✓ Embarazo ectópico luego de anastomosis tubo-tubárica.

6.3.3. PATOLOGIA TUBARICA DISTAL: HIDROSALPINX EN INFERTILIDAD

DEFINICIÓN:

El hidrosalpinx es una alteración de la trompa de Falopio, en la que ésta se encuentra bloqueada, dilatada y con líquido en su interior, generalmente debido a una infección previa en las trompas. Su presencia reduce la tasa de embarazo en un 50% (25) así como la tasa de parto, además se vio un aumento de incidencia de aborto (26).

ETIOLOGÍA: (27)

- ✓ Enfermedad pélvica inflamatoria.
- ✓ Cirugías tubáricas previas.
- ✓ Endometriosis.
- ✓ Tuberculosis genital.
- ✓ Desconocida.

MECANISMOS GENERALES RELACIONADOS A INFERTILIDAD: (3)

- ✓ Líquido del hidrosalpinx es embriotóxico.
- ✓ Disminución de receptividad endometrial.
- ✓ Barrido mecánico del embrión.
- ✓ Aumento del peristaltismo endometrial patológico (del útero a cérvix).

IMPACTO EN RESULTADOS DE FIV: (28)

- ✓ Disminución de tasa de embarazo en 49%. OR 50.7 (41-62).
 - a. Sin hidrosalpinx: 32%
 - b. Con hidrosalpinx: 16%
- ✓ Aumento del riesgo de aborto 2.3(1.6-3.5).
- ✓ Disminución de tasa de parto en 42%.
 - a. Sin hidrosalpinx: 23.4%
 - b. Con hidrosalpinx: 13.4%
- ✓ Efecto nulo en tasa de embarazo ectópico.

IMPACTO DE SU TRATAMIENTO EN RESULTADOS DE FIV: (28)

- ✓ Aumento de tasa de embarazo en hidrosalpinx diagnosticada por laparoscopia:
 - a. Con salpinguectomía: 23%
 - b. Sin salpinguectomía: 16%
- ✓ Aumento de tasa de embarazo en hidrosalpinx visible por ecografía:
 - a. Con salpinguectomía: 40%
 - b. Sin salpinguectomía: 17%
- ✓ Aumento de tasa de embarazo en hidrosalpinx visible por ecografía: NNT :6
 - a. Con salpinguectomía: 37.8%
 - b. Con oclusión proximal: 48.9% OR:1.28 no significativo.
- ✓ Sin tratamiento: 7%.

CLASIFICACIÓN: (29)

TABLA N° 4:

ESTADIO	TASA DE EMBARAZO SIN CIRUGIA	TASA DE EMBARAZO CON CIRUGIA
ESTADIO I –II	30-80%	18% (salpinguectomía)
ESTADIO III – IV	10%	17% (salpingostomía) 15% (oclusión proximal)

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS:

- ✓ HISTEROSALPINGOGRAFIA
- ✓ ECOGRAFIA TRANSVAGINAL
- ✓ LAPAROSCOPIA / DYE TEST
- ✓ SALPINGOSCOPIA
- ✓ ANTICUERPOS ANTI-CLAMYDIA

TRATAMIENTO:

El tratamiento principal es quirúrgico, individualizado según extensión de lesión, grado de adherencias, diámetro y grosor de pared del hidrosalpinx(3).

El tratamiento del hidrosalpinx unilateral es controversial si no es visible ecográficamente ó es menor de 3 cm, se recomienda esperar 6 meses para concepción de lo contrario es quirúrgico. Asimismo se ha encontrado disminuir la reserva ovárica ipsilateral al lado operado. Si paciente recibirá tratamiento de alta complejidad se indica realizar la salpinguectomía.. Las recomendaciones más importantes para cirugía son el hidrosalpinx bilateral y aquellos visibles ecográficamente (3).

Se han realizado múltiples tipos de tratamiento, teniendo la cirugía conservadora un chance de embarazo del 50-64% con mucosa tubárica preservada, sin embargo el riesgo de embarazo ectópico es elevado; por lo que la salpinguectomía es el tratamiento primario. El manejo debe ser individualizado y basado en la edad de la mujer, función ovárica y factor masculino. Sería ideal definir el tipo de cirugía por faloposcopia o fertiloscopia debido a que las adherencias de la mucosa tubárica son las que más valor pronóstico tienen. Los pacientes con dilatación mínima o no daño a mucosa se beneficiarían de cirugía funcional.

TABLA N°05: TIPOS DE TRATAMIENTOS DE HIDROSALPINX:

TRATAMIENTO CONSERVADOR (FUNCIONAL)	TRATAMIENTO RADICAL (NO FUNCIONAL)
<ul style="list-style-type: none">• SALPINGONEOSTOMIA.• FIMBRIOPLASTÍA.• ASPIRACIÓN DEL HIDROSALPINX• ESCLEROTERAPIA• ANTIBIOTICOTERAPIA	<ul style="list-style-type: none">• SALPINGUECTOMÍA.• SALPINGOCLEISIS (OCLUSIÓN LAPAROSCÓPICA)• OCLUSIÓN PROXIMAL CON ESSURE.

- **ANTIBIOTICOTERAPIA:** Con Doxiciclina ya que se ha encontrado Chlamydia tracomatis como agente causal (3). No han demostrado disminuir o aumentar la tasa de embarazo como tratamiento único, pues se vio que solo actúa en el líquido tubárico infectado mas no sobre efectos embriotoxicos del líquido (3).
- **ASPIRACION DE HIDROSALPINX:** Se ha utilizado la aspiración del hidrosalpinx por vía vaginal al momento de la aspiración folicular, sin embargo no ha demostrado beneficio en tasa de embarazo en FIV y se ha evidenciado reacumulación en días posteriores a la aspiración (1,30) Puede ser alternativa en casos en que el diagnóstico del hidrosalpinx se hizo durante la estimulación ovárica (3).
- **NEOSALPINGOSTOMIA:** Se realiza por vía abdominal o laparoscópica. Consiste en realización de un nuevo estoma que genera un bypass a la fimbria por estar ésta adherida o fibrótica secuela de EPI (fimosis tubárica). Está indicado cuando el daño no es severo. Tiene una tasa de éxito del 45% y una recurrencia del 70%. Aumenta asimismo el riesgo de embarazo ectópico.
- **SALPINGUECTOMIA:** Consiste en la extirpación total de la trompa. Es el método de tratamiento estándar hasta demostrar lo contrario o indicar tratamiento alternativo. Previa a la FIV –embrionaria ha demostrado mejora en resultados reproductivos (3). Tiene las siguientes indicaciones (26):
 - Hidrosalpinx visible ecográficamente.
 - Hidrosalpinx bilateral.
 - Hidrosalpinx con grosor > 3cm.
 - Pared tubárica > 2 mm.
 - Falla a tratamiento con FIV previo.
 - Daño tubárico extenso y severo.
 - Salpingitis recurrente.
 - Dolor pélvico crónico.
 - Falla al tratamiento quirúrgico conservador
- **ESCLEROTERAPIA:** Consiste en ocluir la trompa con soluciones esclerosantes como etanol 98%, se observó que la escleroterapia por ultrasonido antes de la FIV puede mejorar la receptividad del endometrio y la tasa de embarazo, y podría ser usado como un medio eficaz, seguro, y como alternativa a la salpingectomía en estos pacientes (31). Tiene una efectividad del 40%, se cree que aumenta la expresión de ab-integrina. Se observa dolor pélvico post procedimiento.
- **OCCLUSIÓN TUBARICA PROXIMAL (ESSURE):** Consiste en la oclusión del lumen de la trompa por fibrosis (3). Está indicado cuando no es posible realizar la salpinguectomía no es posible debido a síndrome adherencial severo. Tiene una efectividad del 98%, en ciclos FIV la tasa de embarazo llega al 38% y nacido vivo de 27%. (32). También se puede realizar una oclusión tubárica proximal por laparoscopia.

TABLA N° 6: MANEJO DEL HIDROSALPINX SEGÚN ESTADIO

ESTADIO	TRATAMIENTO
ESTADIO I – II	Neosalpingostomía (observar 18 meses embarazo espontáneo o IIU)
ESTADIO III – IV	Salpinguectomía FIV

TABLA N° 07: TABLA COMPARATIVA DE INTERVENCIONES EN MANEJO DE HIDROSALPINX

INTERVENCIÓN	ESTUDIO	TASA EMBARAZO CLINICO	TASA DE IMPLANTACIÓN	TASA NACIDO VIVO
SALPINGUECTOMIA VS SALPINGOCLEISIS	Xu B et al. Fertil Steril 2017(37)	0.98 (0.79-1.21)	1.06 (0.79-1.43)	1.07 (0.76-1.51)
SALPINGOCLEISIS VS SALPINGUECTOMIA	Siami A et al. Ultrasound Obst Gynecol 2016 (38)	1.24 (0.82-1.89)	1.44 (0.69-3.00)	0.44 (0.41-2.22)
ESSURE VS SALPINGUECT-CLEI	Xu B et al. Fertil Steril 2017 (37)	0.71 (0.51-0.98)	0.45 (0.27-0.74)	0.57 (0.35-0.91)
ESSURE VS SALPINGUECTOMIA	Dreyer K et al. Human Reproduction 2016 (39)	0.53 (0.32-0.89)	0.43 (0.24-0.79)	0.46 (0.24-0.89)

6.4. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

No aplica.

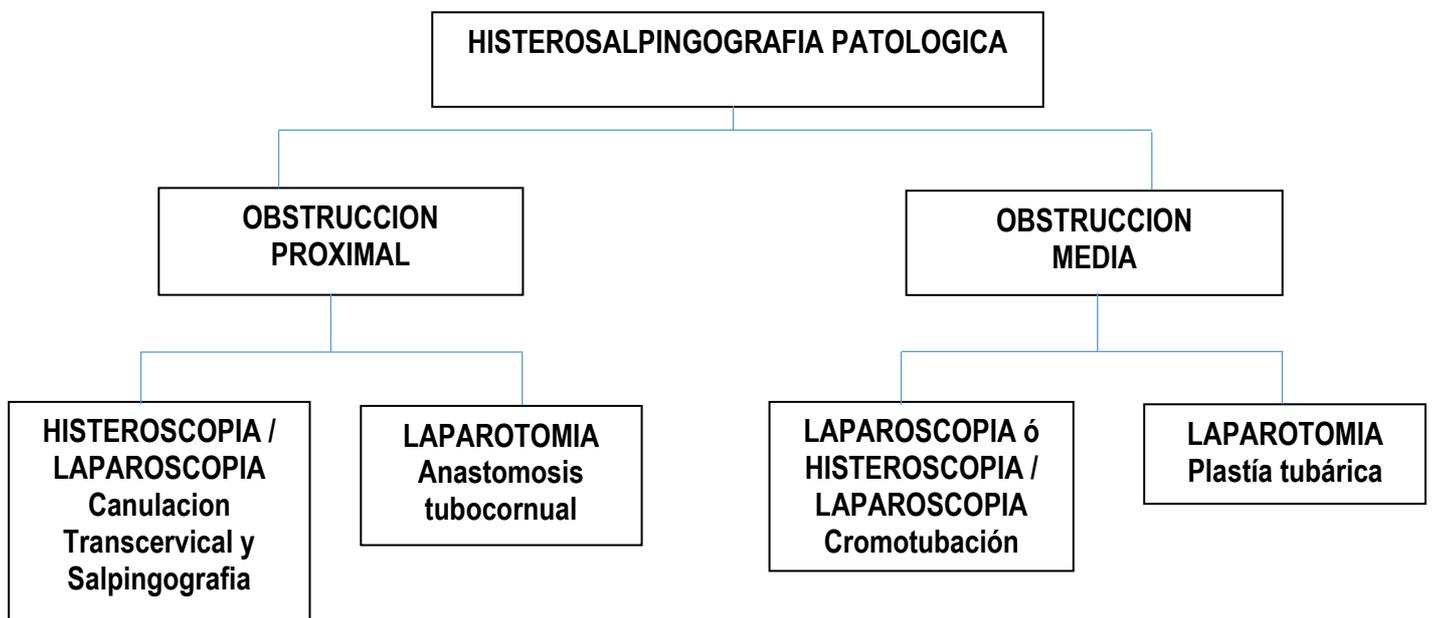
VII. CONCLUSIONES GENERALES DE MANEJO:

Basados en la evidencia disponible se pueden hacer las siguientes recomendaciones generales:

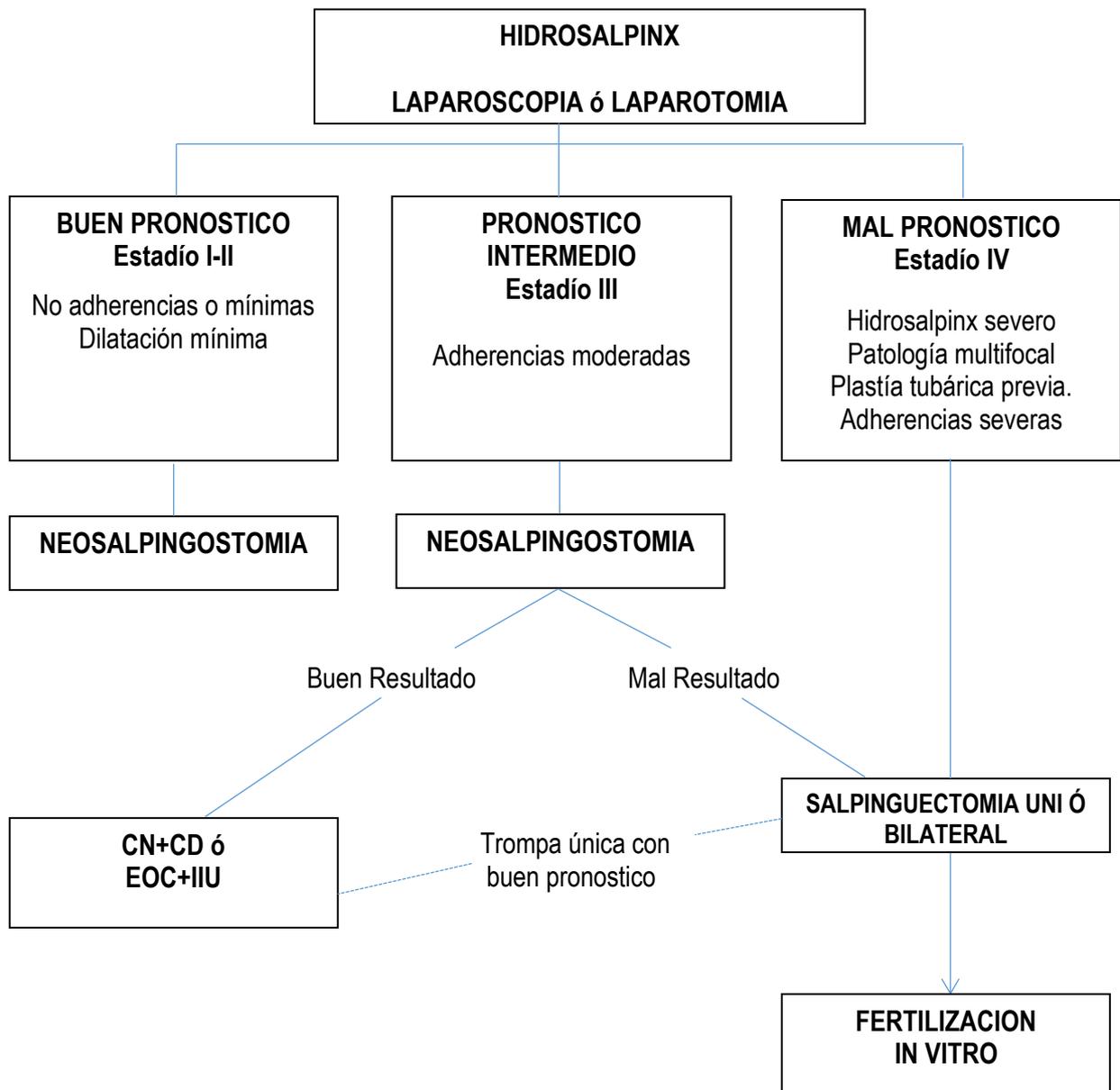
- a. Mujer joven (<35 años) con adecuada reserva ovárica y enfermedad tubárica leve o moderada puede manejarse desde el punto de vista quirúrgico conservador y observación clínica durante un año. Estas pacientes deben ir a FIV-TE si el embarazo no ocurre dentro del año siguiente a la cirugía
- b. Mujer de edad mayor a 35 años con patología leve - moderada o enfermedad tubárica severa deben ir a FIV-TE de inicio.
- c. Salpingectomía profiláctica como primera línea de tratamiento en pacientes que vayan a FIV-TE, buscando mejoría en las probabilidades de embarazo

VIII. FLUXOGRAMA

FLUXOGRAMA MANEJO QUIRURGICO DE OBSTRUCCION PROXIMAL Y MEDIA



FLUXOGRAMA MANEJO QUIRURGICO DE OBSTRUCCION DISTAL – HIDROSALPINX



IX. ANEXOS:

TRATAMIENTOS DE PATOLOGÍA TUBÁRICA SEGÚN NIVEL DE AFECTACIÓN:

ENFERMEDAD TUBARICA PROXIMAL	ENFERMEDAD TUBÁRICA MEDIA	ENFERMEDAD TUBÁRICA DISTAL
<ul style="list-style-type: none"> - CANULACION TRANSCERVICAL Y SALPINGOGRAFIA - ANASTOMISIS TUBOCORNUAL (Reimplantación tubárica): - TERAPIA DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA DE ALTA COMPLEJIDAD: 	<ul style="list-style-type: none"> - REANASTOMOSIS TUBO-TUBÁRICA POR LAPAROSCOPIA / LAPAROTOMIA. - TERAPIA DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA DE ALTA COMPLEJIDAD: 	<ul style="list-style-type: none"> - NEOSALPINGOSTOMIA / FIMBRIOPLASTIA - SALPINGOCLEISIS - SALPINGUECTOMIA - OCLUSIÓN TUBARICA PROXIMAL (ESSURE): - TERAPIA DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA DE ALTA COMPLEJIDAD.

GRAFICO N° 01: TRATAMIENTOS EN PATOLOGÍA TUBÁRICA PROXIMAL

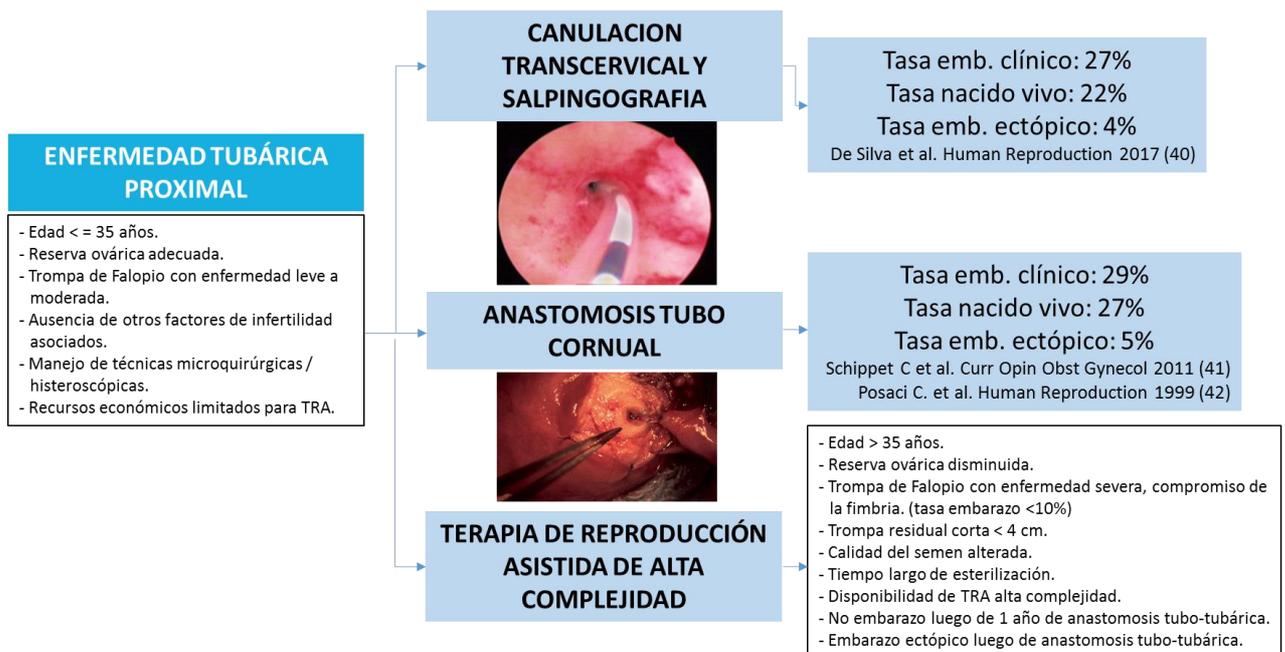


GRAFICO N° 02: TRATAMIENTOS EN PATOLOGÍA TUBÁRICA MEDIA

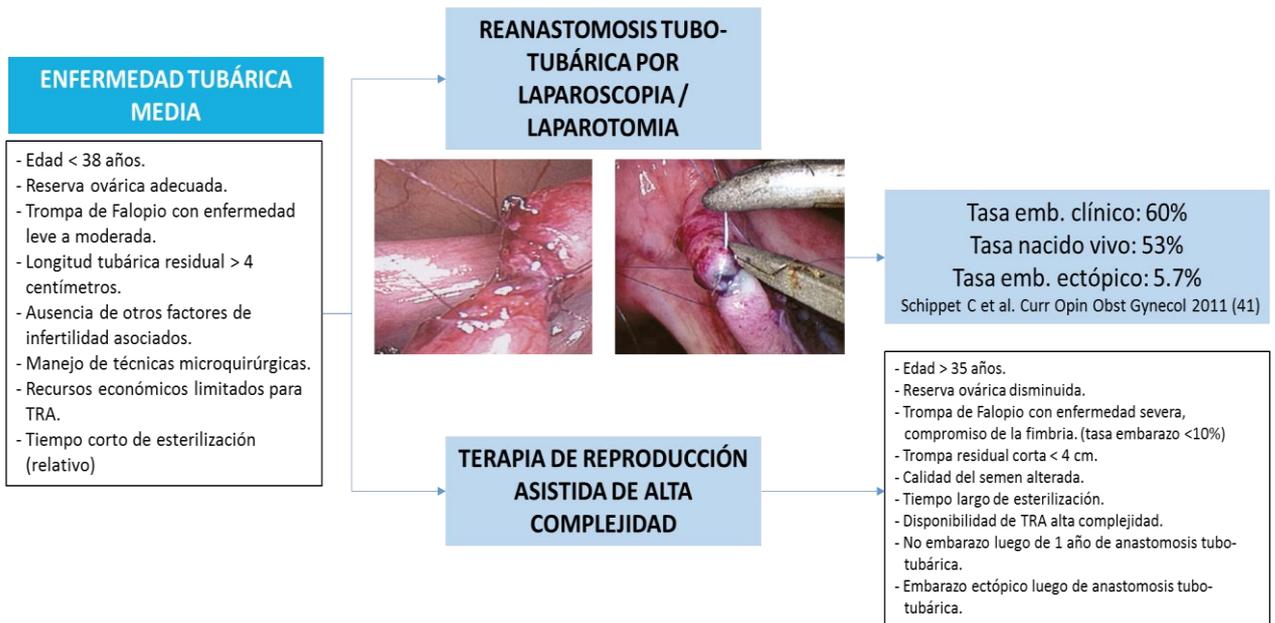


GRAFICO N° 03: TRATAMIENTOS EN PATOLOGÍA TUBÁRICA DISTAL – HIDROSALPINX (1)

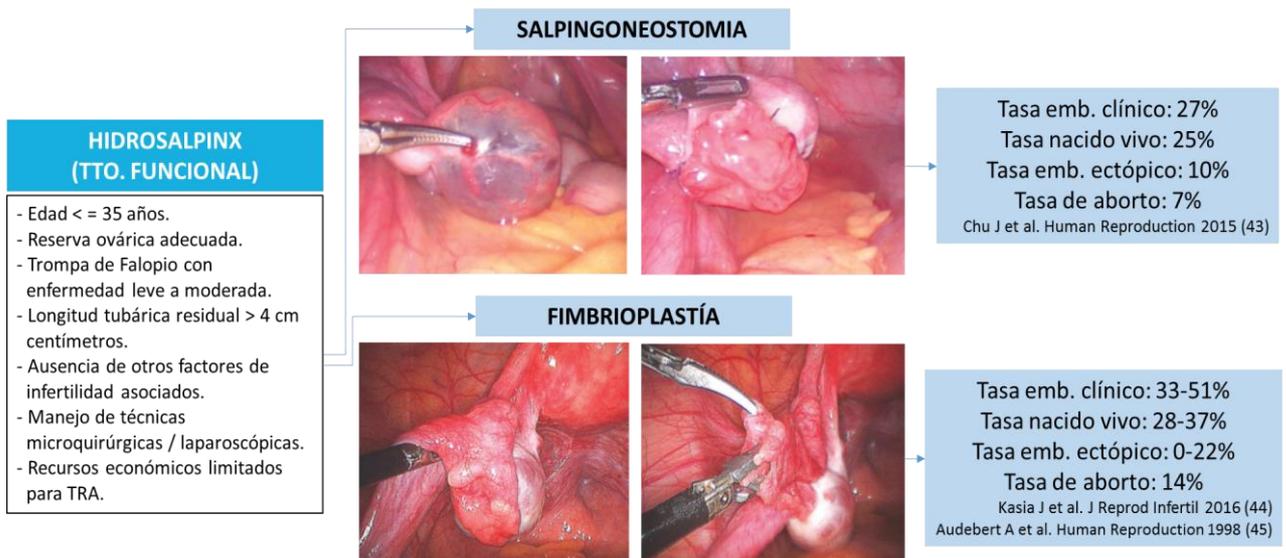
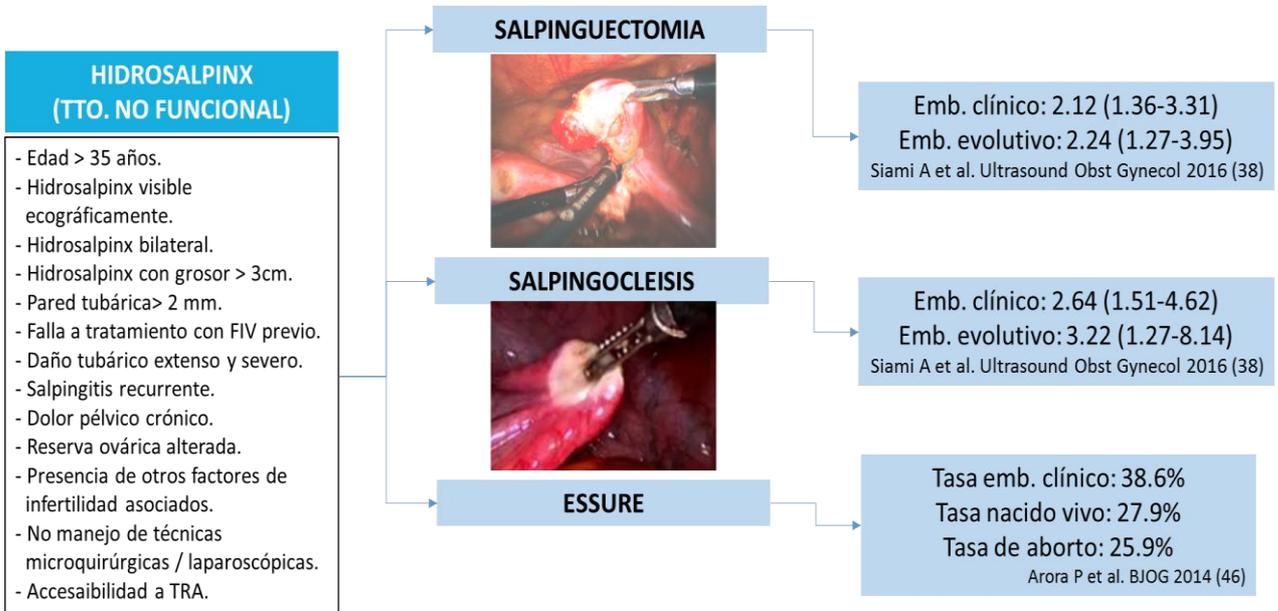


GRAFICO N° 04: TRATAMIENTOS EN PATOLOGÍA TUBÁRICA DISTAL – HIDROSALPINX (2)



X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Federación Mexicana de Obstetricia y Ginecología. Lineamientos en infertilidad: Diagnóstico y tratamiento del factor tuboperitoneal. *Ginecol Obstet Mex* 2011;79(11):725-731.
2. Li X., Dong L., Yong S. and Wei H. Reproductive outcomes after operative laparoscopy of patients with tubal infertility with or without hydrosalpinx. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(3):593-4
3. Remohi G., Bellver J., Matorras R. Manual practico de Esterilidad y Reproduccion Asistida. Edit. Med Panamericana vol. 4ta Edicion, 2012.
4. Pagés G, Aller J, Fisiología, diagnóstico y tratamiento, Unidad de Reproducción Humana Fertilab, 1era Ed. 2012.
5. Ombelet W. Cookie I., Dyer S. Infertility and the provision of infertility medical services in developing countries. *Hum Reprod Update*. 2008;14(6):605-21
6. Papapioannou S., Afnan M., Jafettas J. Symposium:Tubal disease and fertility outcome. Tubal assessment tests: still have not found what are we looking for. *Reprod Biomed Online*. 2007;15(4):376-82.
7. Akande V. Tubal disease: toward a classification. *Reprod Biomed Online* 2007; 15(4):369-375.
8. Rutherford J, Jenkins A. Hull and Rutherford classification for infertility. *Hum Fertil (Camb)*. 2002;5(1 Suppl):S41-5
9. Pandian Z, Akande VA, Bhattacharya S. Effectiveness of surgical treatment for tubal infertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 23;1:CD006415.
10. Duque G., Albornoz J. El factor tubario en la era de la fertilización in vitro. *Rev Med. Clin Condes* 2010; 21(3) 397 - 402.
11. Vásquez RA. Infertilidad de origen tubárico: diagnostico y manejo. *Ces Med* 2008;22 (2):45-55.
12. Herrera I., Viramontes G., Guerrero G. Incidencia de estenosis tubárica proximal en pacientes con esterilidad y valor terapéutico de la histerosalpingografía mediante repermeabilización tubárica en el Hospital General de México. *Anales de Radiología México* 2009; 8 (2): 157-161.
13. Das S. Proximal tubal disease: the place for tubal cannulation. *Reprod Biomed Online* 2007;15(4):383-388.
14. Kotrotsou M, Strandell A, Trew G. The current place of tubal surgery in the management of subfertility. *Hum Fertil (Camb)*. 2012;15(2):75-8.
15. American Society for Reproductive Medicine. Committee opinion: role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. 2015; 103(6):e37-43.
16. Kodaman P, Aydin A, Sel E.i. Evidence-based diagnosis and management of tubal factor Infertility. *Curr Opin Obst Gynecol* 2004;16:221–229.
17. Papaioannou S, Afnan M, Girling AJ. The learning curve of selective salpingography and tubal catheterization. *Fertil Steril* 2002;77:1049–1052.
18. Noriega L. El futuro de la cirugía reproductiva. *Rev Per Obst Gynecol* 2012; 58:201-206.
19. Federación Mexicana de Obstetricia y Ginecología. Lineamientos en Infertilidad: Fertilidad postobstrucción tubárica. *Ginecol Obstet Mex* 2011;79(11):719-724.
20. Trumper E., Provenzano B., Prigoshin P., «Documento científico Ligadura Tubaria,» Programa Nacional de Salud Sexual y Procreacion Responsable. Ministerio de Salud. Argentina 2009.
21. Perez L., Saavedra D., Pinzon J., Laigneith M. Reversión de la ligadura de trompas por microcirugía: resultados reproductivos en 115 casos. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 56(1): 28-34.

22. Hirshfeld-Cytron J., Winter J. Laparoscopic tubal reanastomosis versus in vitro fertilization: cost-based decision analysis. *Am J Obstet Gynecol* 20013; 209(1):.e1–56.
23. Cetin MT, Demir SC, Toksoz L, Kadayifci O. Laparoscopic microsurgical tubal reanastomosis: a preliminary study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2002;7:162-6.
24. Winter J. Laparoscopic tubal reanastomosis versus in vitro fertilization: cost-based decision analysis. *Reprod Biomed Online* 2013;209(1):e1-56
25. Ozmen B., Diedrich K., Al-Hasani S. Hydrosalpinx and IVF: assessment of treatments implemented prior to IVF. *Reprod Biomed Online* 2007;14(2):235-241.
26. American Society for Reproductive Medicine. Role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology: a committee opinion: *Fertil Steril*. 2012;97(3):539-45.
27. Nomonde G. Hydrosalpinx: Functional surgery or salpingectomy. *W J Laparos Surg* 2010; 3(3): 145 - 150.
28. American Society for Reproductive Medicine. Salpingectomy for hydrosalpinx prior to in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2008;90(3): 008.
29. Bontis J., Dina K. Management of Hydrosalpinx: Reconstructive Surgery or IVF? *Ann N Y Acad Sci*. 2000;900:260-71.
30. Hammadieh N, Coomarasamy A, Ola B, Papaioannou S, Afnan M, Sharif K. Ultrasound guided hydrosalpinx aspiration during oocyte collection improves pregnancy outcome in IVF: a randomized controlled trial. *Human Reprod* 2008;23:1113-7.
31. Zhang W, Jiang H., Wang X., Li Wang. Pregnancy and perinatal outcomes of interventional ultrasound sclerotherapy with 98% ethanol on women with hydrosalpinx before in vitro fertilization and embryo transfer. *Am J Obstet Gynecol*. 2014; 210(3):250.e1-5
32. Matorras R., Rabanal A., Prieto B., Diez S., Mendoza R., Exposito A. Hysteroscopic hydrosalpinx occlusion with Essure device in IVF patients when salpingectomy or laparoscopy is contraindicated. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;169:54–59.
33. Chankath AC, Fasching N, Urech-Ruh C, Hohl MK, Kubik-Huch RA. Hysterosalpingography in the workup of female infertility: indications, technique and diagnostic findings. *Insights Imaging*. 2012;3(5):475-83.
34. Groszmann YS, Benacerraf BR. Complete evaluation of anatomy and morphology of the infertile patient in a single visit; the modern infertility pelvic ultrasound examination. *Fertil Steril*. 2016;105(6):1381-93.
35. Chou Phay Lim, Zaid Hasafa, S. Bhattacharya, A. Maheshwari, Should a hysterosalpingogram be a first-line investigation to diagnose female tubal subfertility in the modern subfertility workup?, *Human Reproduction*. 2011; 26(5): 967–971.
36. Luciano DE, Exacoustos C, Luciano AA. Contrast ultrasonography for tubal patency. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014;21(6):994-8.
37. Xu B, Zhang Q, Zhao J, Wang Y, Xu D, Li Y. Pregnancy outcome of in vitro fertilization after Essure and laparoscopic management of hydrosalpinx: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2017;108(1):84-95.e5.
38. Tsiami A, Chaimani A, Mavridis D, Siskou M, Assimakopoulos E, Sotiriadis A. Surgical treatment for hydrosalpinx prior to in-vitro fertilization embryo transfer: a network meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48(4):434-445.
39. Dreyer K, Lier MC, Emanuel MH, Twisk JW, Mol BW, Schats R, Hompes PG, Mijatovic V. Hysteroscopic proximal tubal occlusion versus laparoscopic salpingectomy as a treatment for hydrosalpinges prior to IVF or ICSI: an RCT. *Hum Reprod*. 2016;31(9):2005-16.

40. De Silva PM, Chu JJ, Gallos ID, Vidyasagar AT, Robinson L, Coomarasamy A. Fallopian tube catheterization in the treatment of proximal tubal obstruction: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2017;32(4):836-852.
41. Schippert C, Garcia-Rocha GJ. Is there still a role for reconstructive microsurgery in tubal infertility? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2011;23(3):200-5.
42. Posaci C, Camus M, Osmanagaoglu K, Devroey P. Tubal surgery in the era of assisted reproductive technology: clinical options. *Hum Reprod.* 1999;14 Suppl 1:120-36.
43. Chu J, Harb HM, Gallos ID, Dhillon R, Al-Rshoud FM, Robinson L, Coomarasamy A. Salpingostomy in the treatment of hydrosalpinx: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2015;30(8):1882-95.
44. Kasia JM, Ngowa JD, Mimboe YS, Toukam M, Ngassam A, Noa CC, Belinga E, Medou A. Laparoscopic Fimbrioplasty and Neosalpingostomy in Female Infertility: A Review of 402 Cases at the Gynecological Endoscopic Surgery and Human Reproductive Teaching Hospital in Yaoundé-Cameroon. *J Reprod Infertil.* 2016;17(2):104-9.
45. Audebert AJ, Pouly JL, Von Theobald P. Laparoscopic fimbrioplasty: an evaluation of 35 cases. *Hum Reprod.* 1998;13(6):1496-9.
46. Arora P, Arora RS, Cahill D. Essure(®) for management of hydrosalpinx prior to in vitro fertilisation-a systematic review and pooled analysis. *BJOG.* 2014;121(5):527-36.

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA: FACTOR MASCULINO EN INFERTILIDAD

I. FINALIDAD

Contribuir al adecuado abordaje en la evaluación, diagnóstico y tratamiento del factor masculino en infertilidad.

II. OBJETIVO

- Identificar patologías y factores de riesgo que causen infertilidad masculina y establecer estrategias diagnósticas y terapéuticas en reproducción asistida.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Servicio de Reproducción Humana del Instituto Nacional Materno Perinatal.

IV. EVALUACIÓN DE LA PAREJA INFÉRTIL

4.1. NOMBRE Y CÓDIGO

N46 Infertilidad masculina

N97.4 Infertilidad femenina asociada a factor masculino.

V. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1. INTRODUCCION

La evaluación del factor masculino **es necesaria** en toda pareja infértil. Mientras que muchos hombres con infertilidad masculina tienen Oligospermia o azoospermia, algunos hombres infértiles tienen el número de espermatozoides normales. Más del 80 % de los hombres con infertilidad tienen concentraciones bajas de esperma asociado con astenozoospermia y espermatozoides con morfología normal. Otros pueden tener una disminución de la motilidad de los espermatozoides y la morfología de los espermatozoides anormales. Identificar la causa de infertilidad es nuestro objetivo, de no lograrlo se definirá como idiopática, esta puede ser una condición multifactorial que requiere participación multidisciplinaria.

5.2. DEFINICIÓN

Infertilidad es la incapacidad de una pareja para lograr embarazo después de un año de relaciones sexuales frecuentes y sin uso de métodos anticonceptivos (1) Al igual que la infertilidad femenina, puede ser dividida en **infertilidad masculina primaria** o **secundaria** dependiendo de la existencia o no de hijos previos. No obstante, debe ser estudiada como primaria, aunque refiera hijos anteriores (2).

5.3. ETIOLOGÍA

Causas de infertilidad masculina, factores asociados y porcentaje de distribución en 10,469 pacientes (1)

Diagnóstico	Pacientes no seleccionadas (n = 12.945)	Pacientes azoospermicos (n = 1,446)
Todos	100%	11.2%
Infertilidad de causa conocida (posible)	42.6%	42.6%
Testículos maldescendidos	8.4	17.2%
Varicocele	14.8	10.9
Autoanticuerpos espermáticos	3.9	-
Tumor testicular	1.2	2.8
Otras	5.0	1.2
Infertilidad idiopática	30.0	13.3
Hipogonadismo	10.1	16.4
Síndrome de Klinefelter (47, XXY)	2.6	13.7
XX hombre	0.1	0.6
Hipogonadismo primario de causa desconocida	2.3	0.8
Hipogonadismo secundario (hipogonadotrópico)	1.6	1.9
Síndrome de Kallmann	0.3	0.5
Hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático	0.4	0.4
Residual después de la cirugía pituitaria	<0.1	0.3
Hipogonadismo de inicio tardío	2.2	-
Retraso constitucional de la pubertad	1.4	-
Otros	0.8	0.8
Enfermedad general / sistémica	2.2	0.5
Criopreservación debido a enfermedad maligna	7.8	12.5
Tumor testicular	5.0	4.3
Linfoma	1.5	4.6
Leucemia	0.7	2.2
Sarcoma	0.6	0.9
Alteración de la erección / eyaculación	2.4	-
Obstrucción	2.2	10.3
Vasectomía	0.9	5.3
Fibrosis quística (CBAVD)	0.5	3.0
Otros	0.8	1.9

5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Alrededor del 15% de las parejas no logran el embarazo dentro de un año y buscan tratamiento médico para la infertilidad. De estas un 30% se debe a causa femenina, otro 30% a causa masculina y un 40% a problemas de ambos. En un 50% de varones no se encuentra una causa definida (3). Constituye el 8 % de los factores asociados a infertilidad/esterilidad en la unidad de reproducción humana del INMP (4) y ha sido identificado en el 29.4% de parejas en el HNERM (5).

5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

Los factores de riesgo que se asocian a infertilidad más conocidos son los siguientes:

5.5.1 Edad: La edad del hombre en la infertilidad es controversial. Estudios históricos describen reducción lineal de la fertilidad a partir de los 42.5 años. En estudios actuales describen solo un efecto moderado. Un estudio español encontró disminución gradual en torno a un 23% anual de la fertilidad a partir de los 35 años, haciendo la corrección con madres menores de 30 años, pero puede ser condicionado por factores sociales (interés por la anticoncepción) o biológicos (menos frecuencia coital y mayor disfunción sexual) (6).

5.5.2 Drogas: opioides y muchos psicotrópicos inhiben la secreción de GnRH, que resulta en Hipogonadismo secundario, al igual que el uso de análogos de la GnRH en

hombres con cáncer de próstata; alquilantes (ciclofosfamida), antiandrogenos (flutamida, espironolactona), ketoconazol, cimetidina, nicotina; causan disfunción testicular. La radiación con dosis tan bajas como 15 rads, causan supresión de la espermatogénesis, y con dosis de 600 rads causan azoospermia irreversible y esterilidad (7).

5.5.3 Obesidad: Causa hipogonadismo hipogonadotrópico con testosterona total /libre, y concentraciones de gonadotropina bajas, así como disminución de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y aumento de estrógenos a través de la aromatización en el tejido adiposo (8). Se ha demostrado una relación inversa entre el índice de masa corporal (IMC) y testosterona, relación testosterona-estradiol, eyaculación volumen, concentración de espermia y morfología, además de tasas más altas de azoospermia y oligospermia entre hombres obesos en comparación con hombres de peso normal, (9)(10) independientemente de los cambios de la SHBG. Aunque estos datos son conflictivos, se recomienda pérdida de peso para hombres obesos que buscan tratamiento para la infertilidad (8).

5.5.4 Infección: Orquitis, algunos, no todos, ya sea debido a daño germinal de células, isquemia, o la respuesta inmune a la infección, la insuficiencia de células germinales es mucho más común que la deficiencia de andrógenos. ETS como gonorrea y clamidia también pueden causar orquitis, hombres infectados con VIH pueden tener parámetros seminales normales, mientras que otros pueden tener baja motilidad de los espermatozoides e infertilidad. Los glóbulos blancos pueden estar presentes en el semen, especialmente si el VIH se asocia con otras ETS.(11)

5.5.5 Tabaco: el consumo de cigarrillo ofrece datos inconsistentes, Un metanálisis demuestra que hombres que consumen cigarrillos que hombres que consumen cigarrillos eran propensos a tener recuento bajo de espermatozoides. La exposición intrauterina (>10 cigarrillos) se asoció a un recuento 20% más bajo y a oligozoospermia. El tabaquismo cambia el contenido de micro ARN en los espermatozoides y esto se asocia a apoptosis, pero se desconoce su importancia en la fertilidad. (1)(12)

5.5.6 Medicamentos: algunos medicamentos pueden alterar los parámetros del semen, disminuir el espermatogenesis, o conducir a un aumento de la disfunción sexual y eyaculatoria, estos puedan disminuir la fertilidad y alterar la eje hipogonadal-pituitario-gonadal, (13) dentro de ellos se incluyen agentes quimioterapéuticos, medicamentos psicotrópicos, a largo plazo, uso de corticoides, bloqueadores de los canales de calcio, alfabloqueantes, Inhibidores de la 5-alfa reductasa (para la alopecia androgénica / masculina calvicie de patrón) o terapia de reemplazo de testosterona (9).

5.6. INDICACIONES PARA INICIAR EL ESTUDIO

Son las siguientes: (14)

- No embarazo luego de 1 año de relaciones sin método anticonceptivo en mujeres menores de 35 años.
- No embarazo luego de 6 meses en mujeres mayores de 35 años.
- Riesgo de infertilidad (presencia de patología masculina).
- Deseo del varón de conocer su fertilidad.

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1. EVALUACION DEL FACTOR MASCULINO

- **EVALUACION INICIAL:** Realizada por ginecólogo y/o especialista en infertilidad (1,10,14).
 - Historia clínica completa
 - Examen físico
 - Espermatograma
- **EVALUACION COMPLETA:** Por urólogo-andrólogo (sugerido) (1,14).
 - Exámenes complementarios.

6.2. CUADRO CLÍNICO

6.2.1. Historia clínica (1,6,10,14)

- Antecedentes familiares
 - Alteraciones reproductivas
 - Alteraciones genéticas
 - Hijo único o problemas en la concepción
- Antecedentes médicos
 - Alteraciones en el parto
 - Malformación genitourinaria(criptorquidia)
 - Pubertad: inicio, duración y problemas
 - Enfermedades crónicas: endocrinas, diabetes, fibrosis quística.
 - Enfermedades agudas: ETS, infecciones de la vía seminal, traumatismos.
 - Hábitos y estilos de vida: Exposición fuentes calor (Saunas, hornos), Exposición sustancias tóxicas (Pinturas, disolventes), Consumo de tabaco y alcohol, Uso de bicicleta o moto habitual
- Antecedentes quirúrgicos
 - Tratamiento de criptorquidia, edad y resultados
 - Otras: hernia inguinal, retroperitoneal, rectal
- Medicación actual
 - Alteran la calidad del semen: quimioterápicos, citotóxicos, hormonas.
 - Alteran la funcionalidad del sistema reproductor: alfabloqueantes (eyaculación retrograda), antihipertensivos (disfunción eréctil)
- Historia sexual
 - Frecuencia coital
 - Postura coital
 - Disfunción eréctil, eyaculación precoz, uso de productos.
- Historia reproductiva
 - Existencia de hijos previos o no, no obstante el estudio se realiza como infertilidad masculina primaria.

6.2.2. Examen físico (6,14)

- Examen general
 - Antropometría (peso, talla, proporciones)
 - Telangiectasias malaras, bocio.
 - Alteraciones campo visual, olfativas y neurológicas.
- Caracteres sexuales secundarios

- Distribución de la grasa y vello corporal.
- Distribución de masa muscular.
- Timbre de voz
- Tipo de piel
- Exploración genital
 - Tamaño del pene.
 - Disposición meato uretral.
 - Placas fibrosas.
 - Examen escrotal: simetría y presencia de varicocele.
 - Examen testicular: posición, tamaño, consistencia, sensibilidad, nódulos
 - Examen de epidídimo y conductos deferentes. Presencia, ausencia, tamaño.
 - Varicocele, hernias inguinales.
- Tacto rectal
 - Prostatitis
 - Patología vesico-deferencial

6.3. EXÁMENES AUXILIARES

6.3.1. ESTUDIO DEL SEMEN:

6.3.1.1. ANÁLISIS ESTÁNDAR DEL SEMEN: ESPERMATOGRAMA

Es el análisis de elección para detectar alguna anomalía en el factor masculino. Posee una alta sensibilidad alrededor del 89.6%, pero baja especificidad. Si el resultado es normal, no es necesario repetir el análisis (1,15,16)

Si el resultado es anormal, se necesitan al menos dos espermogramas patológicos separados no menos de 15 días (otros consideran 3 meses, ya que representa un ciclo completo de espermatogénesis), para considerar una alteración (17) algunas comorbilidades que afectan el parámetro del semen; incluyen enfermedad renal, insuficiencia hepática, hemocromatosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística y esclerosis múltiple.

También se ha sugerido que la infertilidad masculina puede estar relacionada a un mayor riesgo de cáncer de próstata (9)

- **Método de recolección:** Masturbación
- **Periodo de abstinencia:** 3 a 5 días (no menor de 2, ni mayor de 7)
- **Lugar de recolección:** Ambiente (masturbatorio) del servicio de reproducción humana del INMP. Entregado al laboratorio de andrología en un tiempo menor de 30 minutos.

Interpretación del Espermograma: El análisis del eyaculado ha sido estandarizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (1,16,18)

TABLA N° 01: Valores normales del espermatograma según OMS (2010)

Indicadores	Valores normales	Anomalía
Volumen eyaculado	1,5 - 6,0 ml	Hipospermia Aspermia: ausencia de eyaculado
pH del semen	7,2 - 8,0	
Concentración espermatozoides/ml	>15 mill/ml (12 a 15)	Oligospermia Azoospermia: ausencia de espermatozoides tras centrifugado
Conteo total de espermatozoides	> 39 mill/eyac (33 a 46)	
Movilidad lineal progresiva	>32 % (31 a 34)	Astenozoospermia
Movilidad total (progresivos y no progresivos)	> 40 % (38 a 42)	
Morfología normal (Kruger)	>4 %	Teratozoospermia
Viabilidad	>58 %	Necrozoospermia
Leucocitos	<1 millon/ml	Leucozoospermia

- **Predicción de la fertilidad (19)**
 - Hay un amplio solapamiento entre hombres fértiles e infértiles con la concentración de espermatozoides, motilidad y morfología.
 - Predictores de fertilidad:
 - Concentración > 48 mill/ml.
 - Movilidad > 63%.
 - Morfología Normal > 12%.
 - Predictores de Infertilidad:
 - Concentración: < 13,5 mill/ml.
 - Movilidad < 32%.
 - Morfología Normal < 9%.
 - Uno de los mejores parámetros es la concentración espermática seguida de la movilidad progresiva, siendo la morfología espermática un valor controversial.
 - La azoospermia no indica necesariamente la ausencia de la producción de espermatozoides testiculares (evaluar eyaculación retrógrada, ausencia congénita de los conductos deferentes y obstrucción de vía seminal)

6.3.2. EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

6.3.2.1. ANÁLISIS ESPECIALIZADO DEL SEMEN

A. ANTICUERPOS ANTI ESPERMATOZOIDE (6,16,20)

Producido por rotura de la barrera hemato-testicular: orquitis, traumatismo, intervenciones, torsión, varicocele.

Utilidad controversial.

Indicaciones:

- Astenozoospermia aislada.
- Aglutinación espermática.
- Prueba post coital anormal.
- Pacientes con antecedentes traumáticos o quirúrgicos, vasectomía, orquitis.

Test inmunobead: Detecta % de espermatozoides con anticuerpos IgG e IgA y lugar exacto de afectación. Cuando se fija a cabeza de espermatozoide, peor pronóstico.

- **Infertilidad inmunológica:** >50% de espermatozoides móviles tienen partículas adheridas.

B. HIBRIDACIÓN FLUORESCENTE IN SITU (FISH) EN SEMEN (1,6,21)

Estudio citogenético /molecular, utiliza sondas de ARN o ADN marcadas con fluorocromos (para cromosomas 13, 18, 21 X y Y), determina aneuploidias y disomias.

Indicaciones:

- Fallo repetido con TRA
- Oligozoospermia graves y azoospermia secretoras
- Abortos a repetición, fallos de implantación.
- Pacientes con tratamiento previo de quimioterapia o radioterapia

C. FRAGMENTACIÓN DE ADN ESPERMÁTICO (6,22)

Nuevo parámetro de estudio de fertilidad. Estudia la integridad del DNA espermático (lesiones o roturas); daños o roturas que pueden producirse en el ADN durante el proceso, que pueden ser reparados por los ovocitos. Sin embargo, puede producirse infertilidad cuando el daño excede el umbral de la maquinaria de reparación de ovocitos (23), causados por: Apoptosis abortiva, empaquetamiento anormal del ADN durante la espermatogénesis, acción de las especies reactivas de O₂ (ERO), lo que conlleva a fragmentación del ADN. Se ha demostrado mayor daño del ADN en espermatozoides de hombres con oligozoospermia. El daño en el ADN tiene un efecto negativo en las tasas de embarazo después de la fertilización in vitro e ICSI (1). El 25-40% de los hombres infértiles con parámetros de semen normales presentan tasas de SDF > 20-30%, el valor de las pruebas de SDF ha sido reconocido en las últimas guías de la Asociación Americana de Urología (AUA) y la Asociación Europea de Urología (EAU). La aplicación de FIV o ICSI más temprano que tarde puede indicarse en parejas con RPL o antes de iniciar IUI (23)

Diagnostico:

Las pruebas SDF se clasifican en ensayos directos e indirectos.

Hay ocho pruebas, pero 3 son los más usados (24)

- El test TUNEL
- El ensayo de estructura de cromatina espermática (SCSA)
- Prueba de dispersión de cromatina espermática (SCD)

Las cuales tienen coeficientes de correlación que varían de 0.3 a 0.7, lo que significa una correlación moderada. Sin embargo, la verdadera naturaleza del daño del ADN espermático y exactamente qué es lo que cada prueba mide no está clara. Se requiere perfeccionamiento en la metodología antes de su uso generalizado entre los laboratorios de andrología y su incorporación a la evaluación de la fertilidad masculina (23).

Indicaciones:

- Fallo repetido con TRA.
- Abortos a repetición.
- Varón > 45 años.
- Varicocele.
- Parejas infértiles con RPL
- Infertilidad inexplicada
- Fracaso IUI o antes de iniciar IUI
- Episodio febril en los últimos 3 meses
- Previo a la congelación del semen (por vasectomía, radioterapia o quimioterapia).

Predicción:

- **Predicción embarazo:** Ciclo natural (23)
Índice de fragmentación del ADN SCSA (DFI) > 30% se asocia constantemente con un resultado negativo del embarazo en la concepción natural
- **Predicción embarazo:** IIU (23)
Índice de fragmentación del ADN SCSA (DFI) > 30% se asocia constantemente con un resultado negativo del embarazo en la inseminación intrauterina (IUI)
- **Predicción embarazo:** FIV (23)
Un metaanálisis que incluyó 6 estudios y 998 parejas resumió que los hombres con SDF bajo tenían una tasa de natalidad más alta que aquellos con SDF alto
- **Predicción embarazo:** ICSI (23)
Bradley y col. encontraron que las tasas de nacidos vivos fueron más altas con la extracción / aspiración de esperma testicular (49.8%), esperma intracitoplasmático seleccionado morfológicamente (28.7%) e ICSI fisiológico (38.5%) en comparación con ninguna intervención (24.2%).
- **Predicción pérdida de embarazo** (23)
En un estudio que evaluó 5 estudios de FIV y 6 ICSI, indica que un SDF alto es predictivo de pérdida de embarazo después de ART. SDF afecta significativamente los resultados de ART solo en pacientes con reserva ovárica reducida

Preparación de Muestra:

Semen puro

Aplicar una abstinencia eyaculatoria fija

Estrategias para minimizar el impacto de SDF anormal en los resultados de ART.

- Ingesta de antioxidantes orales.
- Reparación de varicocele.
- Eyaculación frecuente.
- Técnicas de selección de espermatozoides.
- Uso de esperma testicular para ICSI.
- Parámetros límite de semen anormales (o normales) con factores de riesgo

Conclusión:

Falta evidencia para asociación entre EFE y pronóstico reproductivo, además no predice resultados en ciclo natural, IIU, FIV, ICSI. Se necesitan mayores estudios (24)(25)

Recomendación:

Hay insuficiente evidencia para recomendar su uso rutinario.

La implicación del procesamiento de esperma en SDF sigue sin ser concluyente y se requieren más estudios en el área

El uso de la muestra procesada en las pruebas de SDF para la predicción del resultado de ART no está respaldado por la evidencia actual (23)

D. RECUENTO DE ESPERMATOZOIDES MÓVILES (REM) (6)

Realizada tras capacitación espermática diagnóstica, indicada en casos donde existe un factor masculino y se quiere precisar el tipo de tratamiento de reproducción a indicar.

- >3 mill de espermatozoides móviles progresivos totales: se indica IIU.
- <3 mill de espermatozoides móviles progresivos totales: baja tasa de éxito en IIU, se indica FIV.
- <1-1.5 mill de espermatozoides móviles progresivos totales: baja tasa de éxito en FIV, se indica ICSI

E. CULTIVO DE SEMEN (6)

Pero los resultados usualmente no son diagnósticos en infertilidad masculina, indican patología infecciosa seminal.

Indicación:

- Espermatograma con leucocitos >1mill/ml

6.3.2.2 EVALUACIÓN ENDOCRINA (1,6)

En hombres con deficiencia testicular, el hipogonadismo hipergonadotrópico suele estar presente, con altos niveles de FSH Y LH, con o sin niveles bajos de testosterona. En general, los niveles de FSH se correlacionan con el número de espermatogonias.

Indicaciones:

- Concentración Espermática: < 10 mill/ml.
- Disfunción sexual o de libido.
- Signos de endocrinopatías (Distribución de Vello, grasa corporal, ginecomastia)
- Oligozoospermia severas, criptoospermia y azoospermia

Perfil hormonal básico:

Solicitar FSH, LH, Testosterona total y libre

TABLA N°02: Niveles hormonales normales en varones

FSH	2 - 4 mUI/mL
LH	3 - 8 mUI/mL
PRL	2 - 18 ng/mL
TESTOSTERONA TOTAL	350 - 1000 ng/dL

6.3.2.3 EVALUACIÓN GENÉTICA (6,26)

A los hombres con recuentos de espermatozoides muy bajos se les puede ofrecer una posibilidad razonable de paternidad, utilizando fertilización in vitro (FIV), ICSI y recolección de espermatozoides de los testículos en caso de azoospermia. Sin embargo, los espermatozoides de los hombres infértiles muestran una mayor tasa de aneuploidía, anomalías cromosómicas estructurales y daño en el ADN, lo que conlleva el riesgo de transmitir anomalías genéticas a la próxima generación. La práctica clínica habitual actual se basa en la detección de ADN genómico de muestras de sangre periférica, sin embargo, la detección de anomalías cromosómicas en los espermatozoides también es factible y puede realizarse en casos seleccionados (1).

Varón: 3-6% de causas cromosómicas:

- 3.8 % cromosomas sexuales.
- 1.8% autosomas (22 y 23)

Aumenta a mayor alteración de espermatograma.

- <1% con espermatograma normal.
- 5% con oligozoospermia.
- 10-15% con azoospermia.

Indicaciones

- Azoospermia
- oligozoospermia severa
- oligoastenoterato-zoospermia (OAT).

Diagnosticar antes de realizar ICSI.

Realizar PGD post ICSI.

A. CARIOTIPO (26)

Estudio de 22 cromosomas homólogos y 2 sexuales: Alteraciones numéricas, translocaciones, duplicaciones, deleciones e inversiones.

La frecuencia de anomalías cromosómicas aumenta a medida que la deficiencia testicular se vuelve más grave. Los pacientes con un recuento de espermatozoides <5 millones / ml ya muestran una incidencia diez veces mayor (4%) de anomalías estructurales principalmente autosómicas en comparación con la población general. Si hay en la familia, antecedentes de abortos espontáneos recurrentes, malformaciones o retraso mental, el análisis de cariotipo debe ser solicitado, independientemente de la concentración de espermatozoides (1) (27).

Indicaciones:

- Azoospermia testicular o idiopáticas.
- Oligozoospermia severa < 5 mill/ml
- Aborto a repetición.
- Oligoastenoteratozoospermia (OAT).

A.1 Anormalidades cromosómicas sexuales (síndrome de Klinefelter y variantes [47, XXY; 46, XY / 47, XXY mosaicismo]) (1,24)

Anomalía cromosómica sexual más común; El fenotipo varía de un hombre normalmente virilizado a uno con los estigmas de la deficiencia de andrógenos. Los niveles de testosterona pueden ser normales o bajos, los niveles de estradiol normales o elevados, y los niveles de FSH aumentado. La presencia de células germinales y la producción de esperma son variables. En pacientes con azoospermia, TESE (42%) o micro-TESE (57%) se puede proponer como una opción terapéutica ya que los espermatozoides se pueden recuperar en aproximadamente 50% de los casos. Se requiere seguimiento médico, la terapia de reemplazo debe iniciarse después de abordar los problemas de fertilidad y cuando el nivel de testosterona es en el rango de hipoandrogenismo (1,27).

A.2 Anomalías autosómicas (1)

Se debe ofrecer asesoramiento genético a todas las parejas que buscan tratamiento de fertilidad (incluida la FIV / ICSI) cuando la pareja masculina tiene una anomalía del cariotipo autosómico. Las anomalías más comunes son: las translocaciones de Robertson, las translocaciones recíprocas y las inversiones paracéntricas. Es importante buscar estas anomalías cromosómicas estructurales porque hay un mayor riesgo asociado de aneuploidía o complementos cromosómicos desequilibrados en el feto. El análisis FISH de esperma proporciona una estimación de riesgo más precisa de la descendencia afectada. Cuando se lleva a cabo una FIV / ICSI para hombres con translocaciones, se debe realizar PGD o amniocentesis

A.3 La aneuploidía en los espermatozoides (1)

Se asocia con daño severo a la espermatogénesis y con translocaciones.

B. DEFECTOS GENETICOS (1,27)**B.1 Trastornos genéticos ligados al cromosoma X y fertilidad masculina**

El defecto se transmitirá a las hijas, pero no a los hijos.

B.2 Síndrome de Kallmann

Se caracteriza por tener hipogonadismo hipogonadotrópico y anosmia. Puede deberse a una mutación en el gen Kalig-1 (en el cromosoma X). Tratamiento: Gonadotropinas

B.3 Síndrome de insensibilidad androgénica leve

Las mutaciones en gen AR pueden provocar una insensibilidad androgénica leve a completa. La infertilidad masculina es su síntoma

primario o incluso único. Las características fenotípicas del síndrome de insensibilidad a los andrógenos completos son los genitales externos femeninos y la ausencia de vello púbico (síndrome de Morris).

C .MICRODELECCIONES DEL CROMOSOMA Y (1,27,28)

Se denominan AZFa, AZFb y AZFc

Importancia clínica:

- ✓ No se encuentran en hombres normozoospermicos, lo que demuestra que existe una clara relación de causa y efecto entre las deleciones en Y y la falla espermatogénica.
- ✓ La frecuencia más alta de deleciones Y se encuentra en hombres azoospermicos (8-12%), y hombres oligozoospermicos (3-7%).
- ✓ Las deleciones son raras con una concentración > 5 mill/ml (~ 0.7%).
- ✓ Las deleciones de AZFc son las más comunes (65-70%), seguidas de las deleciones Y de las regiones AZFb y AZFb + c o AZFa + b + c (25-30%).
- ✓ Las deleciones de la región AZFa son raras (5%).
- ✓ La eliminación completa de la región AZFa está asociada con un fenotipo testicular severo (síndrome de células de Sertoli solamente), mientras que la eliminación completa de la región AZFb está asociada con el descanso espermatogénico.
- ✓ La eliminación completa de la región AZFc provoca un fenotipo variable que va desde la azoospermia hasta la oligozoospermia.
- ✓ Las deleciones AZF clásicas (completas) no confieren un riesgo de criptorquidia o cáncer testicular.
- ✓ La especificidad y la correlación genotipo/fenotipo informada anteriormente significa que el análisis de deleción Y tiene un diagnóstico y un pronóstico

Indicaciones:

- Azoospermia u Oligozoospermia severa < 5 mill/ml y cariotipo normal sin mejoría con otros tratamientos

D. ESTUDIO DEL GEN DE LA FIBROSIS QUÍSTICA (1,27,29)

Estudia mutaciones del gen CFTR del brazo corto del cromosoma 7 (DF508.) Codifica una proteína de membrana que funciona como un canal iónico e influye en la formación del conducto eyaculador, la vesícula seminal, el conducto deferente y las dos terceras partes distales del epidídimo. Si la pareja femenina es portadora de mutaciones CFTR y se procede con ICSI utilizando el espermato del hombre, el riesgo de tener un hijo con CF o CBAVD será del 50%, dependiendo del tipo de mutaciones llevadas por los padres. Si la pareja femenina es negativa para mutaciones conocidas, el riesgo de ser portador de mutaciones desconocidas es de ~ 0.4%

Indicaciones:

- Ausencia uni o bilateral de conductos deferentes (ABCD)
- Azoospermia, aquellos con un volumen de semen <1.5 mL y pH <7.0
- Datos familiares o enfermedad desarrollada.
- Pareja portadora del gen CFTR

Ausencia / anomalía unilateral o bilateral del conducto vascular y anomalías renales

La ausencia unilateral del conducto deferente generalmente se asocia con la ausencia ipsilateral del riñón y probablemente tiene una causa genética diferente. El cribado de la mutación del gen CFTR se hace en hombres con ausencia unilateral del conducto deferente con riñones normales. Se debe realizar una ecografía abdominal. Los hallazgos pueden variar desde la ausencia unilateral del conducto deferente con ausencia ipsilateral del riñón, hasta vasos bilaterales y anomalías renales, como el riñón pélvico.

Trastornos genéticos desconocidos.

Es probable que la mayoría de las formas idiopáticas de alteraciones espermatogénicas sean causadas por mutaciones o polimorfismos en los genes candidatos de espermatogénesis. Sin embargo, a pesar de una búsqueda intensiva de nuevos factores genéticos, hasta el momento no se han identificado mutaciones genéticas o polimorfismos clínicamente relevantes (excepto los relacionados con el cromosoma Y). El tratamiento con tecnología de reproducción asistida se asoció con un mayor riesgo de defectos cardiovasculares, musculoesqueléticos, urogenitales y gastrointestinales y parálisis cerebral.

6.3.2.4 EVALUACIÓN OBSTRUCTIVA (1,29)

Azoospermia obstructiva

La AO y ocurre en el 15-20% de los hombres con azoospermia. Los hombres con AO presentan FSH normal, testículos de tamaño normal y agrandamiento epididimario. A veces, el conducto deferente está ausente. La obstrucción en hombres infértiles primarios con frecuencia está presente en el nivel epididimario.

Clasificación:

- Obstrucción intrasticular, 15% de los hombres con OA. Las formas congénitas son menos comunes que las formas adquiridas (posinflamatorias o postraumáticas).
- Obstrucción epididimaria, causa más común de OA, afecta al 30-67%
- Obstrucción del conducto deferente.
- Obstrucción del conducto eyaculatorio, 1-3%, se clasifica como quística o posinflamatoria.
- Obstrucción funcional de los conductos seminales distales, a menudo se asocia con disfunción urodinámica.

Evaluación diagnóstica

Historia clínica

Examen clínico

A. ANÁLISIS DE ORINA POST ORGASMO (6)

Positivo: Presencia de espermatozoides en orina.

Causas: Eyaculación retrograda, Obstrucción conducto eyaculador.

Indicaciones:

- Hipospermia (<1mL): en los que se descarta Hipogonadismo y agenesia bilateral de deferentes.
- Diabéticos, neuropatías o intervenciones de próstata.

B. BIOQUÍMICA SEMINAL (6)

Evalúa la fructosa seminal, que es marcador de función de vesícula seminal.

- Bajo: (<13umol/eyaculacion) ausencia congénita de vasos deferentes y vesícula seminal u obstrucción del conducto eyaculador (debe ser confirmado por ecografía TR).
- Normal: obstrucción de epidídimo.

La ausencia de espermatozoides y células germinales inmaduras en frotis de semen sugiere obstrucción completa del conducto seminal.

C. NIVELES HORMONALES (1,27)

Los niveles séricos de FSH deben ser normales, pero no excluyen una causa testicular de azoospermia. El nivel de FSH es normal en el 40% de los hombres con insuficiencia espermatogénica primaria. La inhibina B parece tener un valor predictivo más alto para la espermatogénesis normal

D. ECOGRAFÍA**Ecografía testicular; Indicaciones: (6)**

- Sospechas masas escrotales (varicocele oculto, hidrocele, quiste epididimario, tumoración).
- Testículo de difícil exploración (teste en raíz de escroto, canal inguinal, tejido adiposo abundante)
- Antecedente de criptorquidia o NM testicular.

Ecografía transrectal; Indicaciones: (1,6,24)

- Hipospermia, testículos normales y conductos deferentes palpables.
- Oligozoospermia graves con bajo volumen de eyaculado, alteraciones del tracto rectal, eyaculación retrógrada de causa inexplicada.

E. BIOPSIA TESTICULAR (1,29,30)

Está indicada para excluir la falla espermatogénica. Puede ser parte del tratamiento de inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) en pacientes con clínica evidencia de NOA. La extracción de esperma testicular (TESE) es la técnica de elección. La espermatogénesis puede ser focal, lo que significa que en aproximadamente el 50% de los hombres con NOA, los espermatozoides se pueden encontrar y utilizar para ICSI.

Indicaciones:

- Diagnóstico de tipo de azoospermia (obstrucción o producción).
- Diagnóstico de cáncer testicular.

Puede realizarse de las siguientes maneras:

- Aspiración espermática epididimal microquirúrgica
- Aspiración espermática epididimal percutánea
- Extracción espermática testicular (TESE)
- Aspiración espermática testicular
- Aspiración con aguja fina de testículo

VII. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

El manejo se basará en el tratamiento ya sea médico o quirúrgico del factor de infertilidad que se haya identificado, luego de la evaluación clínica y resultado de los exámenes auxiliares.

7.1 MEDIDAS GENERALES (14)

- Suspender tabaco.
- Relaciones sexuales frecuentes.
- Reducir consumo de alcohol.
- Ropa interior liviana.
- Evitar exposición a pesticidas, herbicidas, calor, radiación.
- Multivitaminas: maca, antioxidantes, citrato de clomifeno.

7.2 TRATAMIENTO ETIOLÓGICO: (31)

7.2.1 HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓFICO (31)

Déficit de FSH y LH masculino debido a una deficiencia a nivel central.

INDICACIONES DE TRATAMIENTO: (31,32)

- Deseo de fertilidad
- Síntomas de deficiencia de andrógenos.
- Edad > 50 años.
- Testosterona libre < 200 mg/dl o ITL.
- No contraindicaciones de tratamiento.

TRATAMIENTO:

Sin andrógeno previo:

2500 UI HCG 3v/semana x 2 meses + HMG 75 UI 3v/semana.

Con andrógeno previo:

HMG 75 UI 3v/semana

Se consigue **espermatogénesis en un 90 %**

MONITOREO: Control 2-3 meses. Vigilar efectos adversos. Control HB-HTO y PSA (c/3 meses) guiar tratamiento según respuesta clínica y niveles de testosterona.

RIESGOS: Retención de fluidos, ginecomastia, exacerbación de apnea del sueño, síntomas prostáticos.

CONTRAINDICACIONES: Cáncer próstata y mama, Hto > 55%, sensibilidad a preparados, apnea del sueño severa, síntomas de prostatismo, ICC.

7.2.2 TRATAMIENTO DE OBSTRUCCIÓN SEMINAL DE VÍA SEMINAL (1,14)

DIAGNÓSTICO:

Biopsia testicular: espermatogénesis normal.

Ecografía vía seminal distal.

Deferento vesiculografía.

Cultivo semen y orina.

CAUSAS:

Obstrucción epidídimo:

- Congénita: Idiopática.
- Adquirida: Epididimitis, post quirúrgica (quistes epidídimo)

Obstrucción conducto deferente:

- Congénita: Ausencia congénita (FQ)
- Adquirida: **POST VASECTOMIA**, Post Quirúrgica hernia y escrotal.

Obstrucción conducto eyaculador:

- Congénita: Quistes prostáticos (quistes mullerianos)
- Adquirida: Post Quirúrgica cuello vesical y post infección.

INDICACIONES

- Azoospermia obstructiva

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Obstrucción epidídimo: (1,32, 33)

Técnica: latero terminal más practicada.

Anastomosis epidídimo-deferencial latero terminal c/ nylon 9-0.

Éxito: 39-92%. Embarazo: 13-56%.

Obstrucción conducto Deferente: (1,33, 34)

Técnica: VASOVASOSTOMIA T-T.

Criterios: Edad (<37a) y fertilidad femenina, Ant. Antiespermatozoide ausentes, Opciones PESA/ICSI, Tiempo qx (<15 a).

Anastomosis epidídimo-deferencial latero terminal c/ nylon 9-0.

TABLA N°03: Respuesta a tratamiento quirúrgico de reversión de vasectomía

TIEMPO	PATENCIA	TAZA DE EMBARAZO
<3 años	97	76
3-8 años	88	53
9-14 años	79	44
> 15 años	71	30

Éxito: 80% Embarazo: 20-40%.

Seguimiento: espermograma c/2-3 meses, Reobstrucción 3-12%, 50% anticuerpos antiespermatozoides, Suspensor por 24 horas x 7 días y abstinencia x 20 días.

Falla: Realizar TESA/ICSI.

Obstrucción conductos Eyaculadores: (1,33)

Procesos prostáticos, tumores.

Diagnóstico: Biopsia testicular, Ecografía transrectal, deferente vesicula grafia.

Tratamiento: Endoscopia c/ cromotubación – eyaculoscopia.

Se puede volver a obstruir.

TRATAMIENTO NO QUIRÚRGICO (1,34)

Indicado cuando el paciente no es candidato para manejo quirúrgico.

Procedimientos:

- MESA: Microsurgical epididymal sperm aspiration
- PESA: Percutaneus epididymal sperm aspiration
- TESE: Testicular sperm extracción
- TESA: Percutaneus testicular sperm aspiration

7.2.3 CIRUGÍA DEL VARICOCELE (35)

El varicocele es una anomalía física presente en el 11.7% de los hombres adultos y en el 25.4% de los hombres con análisis de semen anormal (1). El 40% de varones con varicocele cursa con infertilidad debido al aumento de reflujo venoso, lo que provoca aumento de temperatura. El 90% de los casos es izquierdo (35).

DIAGNÓSTICO: clínico y ecográfico

INDICACIONES DE TRATAMIENTO

- Varicocele palpable (grado 2, 3).
- Infertilidad documentada.
- Mujer con fertilidad normal.
- Alteración del semen.
- Tamaño testicular reducido ipsilateral al varicocele (>20%)
- Deseos futuros de fertilidad.
- No indicado con semen normal o varicocele subclínico.

TRATAMIENTO: (36,37)

- **Tratamiento quirúrgico:** varicocelectomía microquirúrgica(1)
Mujer joven, FIV/ICSI alto costo.
Tratamiento inguinal y subinguinal, embolización de vena espermática.
- **FIV:** No repara varicocele

Un metaanálisis reciente ha informado que la varicocelectomía puede mejorar los resultados después de las técnicas de reproducción asistida por inserción (ART) en hombres con oligozoospermia. (1)

RESULTADOS: Los Parámetros de semen mejorará entre 3 y 6 meses después de la reparación (9) Efectividad 90% mejora el semen. Embarazo 33% vs 16% (38).

Tasas de recurrencia y complicación asociadas con tratamientos para varicocele (1)

Tratamiento	Recurrencia / Persistencia%	Tasas de complicaciones
Escleroterapia anterógrada	9	Tasa de complicaciones 0.3-2.2%: atrofia testicular, hematoma escrotal, epididimitis, eritema del flanco izquierdo.
Escleroterapia retrógrada	9,8	Reacción adversa al medio de contraste, dolor en el costado, tromboflebitis persistente, perforación vascular.
Embolización retrógrada	3.8-10	Dolor debido a tromboflebitis, hematoma hemorrágico, infección, perforación venosa, hidrocele, complicación radiológica (p. Ej., Reacción a medios de contraste), desplazamiento o migración de bobinas, hemorragia retroperitoneal, fibrosis, obstrucción ureteral.
Operación abierta		
Operación escrotal	-	Atrofia testicular, daño arterial con riesgo de desvascularización y gangrena testicular, hematoma escrotal, hidrocele postoperatorio.
Enfoque inguinal	13,3	Posibilidad de perder una rama de la vena testicular
Alta ligadura	29	5-10% de incidencia de hidrocele (<1%).
Microcirugía inguinal o subinguinal	0.8-4	Lesión arterial hidrocele postoperatoria, hematoma escrotal.
Laparoscopia	3-7	Lesión en arteria testicular y vasos linfáticos; daño intestinal, vascular y nervioso; embolia pulmonar; peritonitis; sangrado; dolor postoperatorio en el hombro derecho (debido al estiramiento diafragmático durante el neumoperitoneo); pneumoscrotum: infección de la herida.

SEGUIMIENTO: Estudio del semen C/ 3 Meses. Seguimiento de recurrencia de varicocele y TRA: En casos de no mejoría con cirugía

7.3 TRATAMIENTOS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA ORIENTADOS SEGÚN REM (39)

Espermatozoides móviles totales (Recuento de espermatozoides móviles-REM):

- 3 mill: IIIU X 3-4 CICLOS
- < 3 y > 1 mill: FIV
- < 1 mill: ICSI

7.4 INFERTILIDAD MASCULINA IDIOPÁTICA (1)

No se encuentra una causa demostrable de infertilidad en 44% de hombres infértiles

Manejo de enfermedad

Tratamientos empíricos

Modificación del estilo de vida

Medicamentos; citrato de clomifeno y el tamoxifeno

7.5 TRASTORNOS DE LA EYACULACIÓN (1)

Son poco frecuentes, pero son causas importantes de infertilidad masculina

Clasificación y etiología.

Aneyaculación

Anorgasmia

Eyaculación retrasada

Eyaculación retrógrada

Eyaculación asténica

Eyaculación prematura

Diagnóstico

Historial clínica

Examen físico

Análisis de orina posterior a la eyaculación

Cultivo de orina y semen

Tratamiento

Recuperación de espermatozoides para su uso en técnicas de reproducción asistida.

Eyaculación precoz: dapoxetina ISRS o agentes anestésicos tópicos

Eyaculación retrógrada: Sulfato de efedrina 10-15 mg 4 veces al día, Pseudoefedrina 60 mg 4 veces al día, Midodrina 7.5–15 mg diarios, Imipramina 25 mg dos veces al día, Maleato de bromfeniramina 8 mg 2 veces al día, Desipramina 50 mg cada dos días

Eyaculación retrasada: Midodrina 5–40 mg diarios , Imipramina 25-75 mg diarios, Pseudoefedrina 60 mg - 1200 mg diarios, Yohimbina 20-45 mg antes , Ciproheptadina 4-12 mg antes, Amantadina 100-400 mg diarios, Cabergolina 0.5 mg dos veces por semana

Se recomienda la recolección de esperma de orina post-orgásmica para su uso en ART si:

- El tratamiento farmacológico es ineficaz o intolerable como resultado de los efectos secundarios;
- El paciente tiene una lesión de la médula espinal;
- La terapia farmacológica que induce la eyaculación retrógrada no se puede interrumpir

Aneyaculación; vibrostimulación

Si calidad semen es pobre o la eyaculación es retrógrada, FIV

7.6 MANEJO SINDRÓMICO (40)

Problemas aislados confinados a un parámetro o a múltiples de ellos sin causa identificada.

7.6.1 TERATOZOOSPERMIA AISLADA

Causas: Stress oxidativo. Alteraciones genéticas.

Tratamiento:

- Manejo controversial.
- Suplementos vitamínicos, antioxidantes.
- Inseminaciones Intrauterinas: (REM >3 millones) (No interfiere con concentraciones espermáticas mayor de 30 mill/mL)
- ICSI - MACS.

7.6.2 ASTENOZOOSPERMIA AISLADA

Causas:

Ac. Anti-espermatozoide, Abstinencia prolongada, Defectos estructurales, Infecciones, varicocele, Esteroides y necrosis aséptica de la cabeza del femur o Kartagener.

Tratamiento:

- Suplementos vitamínicos, antioxidantes.
- Inseminaciones intrauterinas. (REM >3 millones)
- ICSI

7.6.3 OLIGOZOOSPERMIA AISLADA

Causas: Problemas obstructivos. Varicocele. Hipogonadismo hipogonadotrópico.

Tratamiento:

- Suplementos vitamínicos, antioxidantes.
- IIU (con REM > 3 mill)
- ICSI

7.6.4 OLIGOASTENOTERATOZOOSPERMIA (OAT)

Anormalidades difusas en todos los parámetros

Causas: Anormalidades genéticas. Varicocele. Idiopáticos.

Estudio: Cariotipo, microdelecciones de Y, Mutación gen FQ.

Perfil hormonal: FSH, LH, testosterona, PRL.

Tratamiento:

- Suplementos vitamínicos, antioxidantes.
- IIU (REM >3 mill)
- ICSI – DPI.

7.6.5 AZOOSPERMIA

Causas: Anormalidades genéticas, Vasectomía, Idiopáticos.

Estudio: Cariotipo, microdelecciones de Y, Mutación gen FQ.

Perfil hormonal: FSH, LH, testosterona, PRL.

Diagnóstico: Biopsia Testicular.

Tratamiento:

- PESA/TESA ICSI.
- IIU – Semen Donado.
- ICSI – Semen Donado.

7.7 INDICACIONES INSEMINACIÓN INTRAUTERINA (39)

- Infertilidad inexplicada.
- Infertilidad masculina: oligozoospermia leve, astenozoospermia leve, teratozoospermia leve.
- Falla de tratamientos de reproducción más sencillos (coito dirigido).
- Alteración en el depósito de semen.
- Eyaculación retrograda.

7.8 INDICACIONES ABSOLUTAS ICSI: (39)

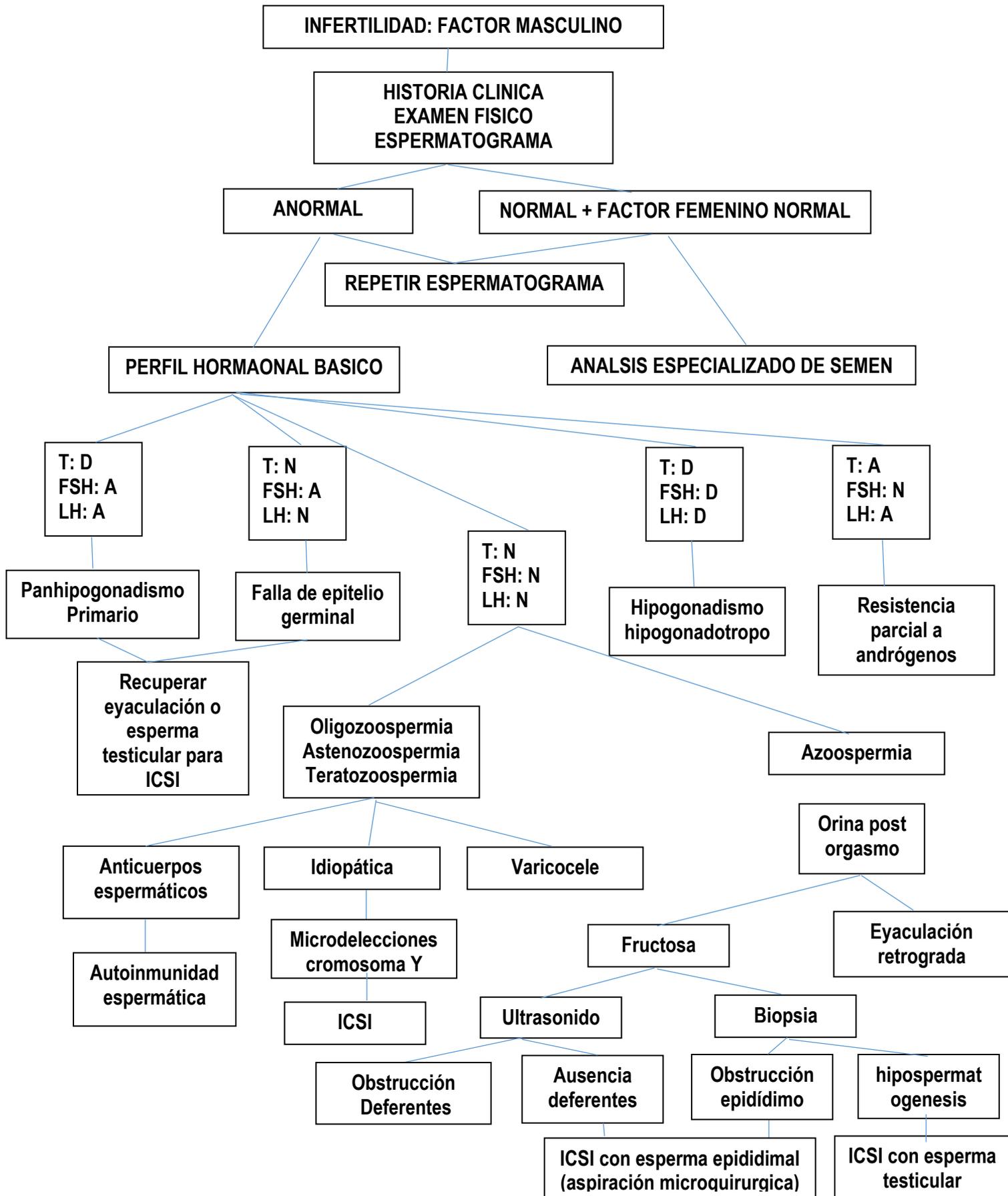
- Esperma retirado quirúrgicamente.
- Espermatozoides inmóviles viables.
- Globozoospermia.
- Anticuerpos anti espermatozoides.
- Espermatozoides crio preservados.
- Astenozoospermia severa.
- Necrozoospermia.
- Azoospermia.

VIII. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

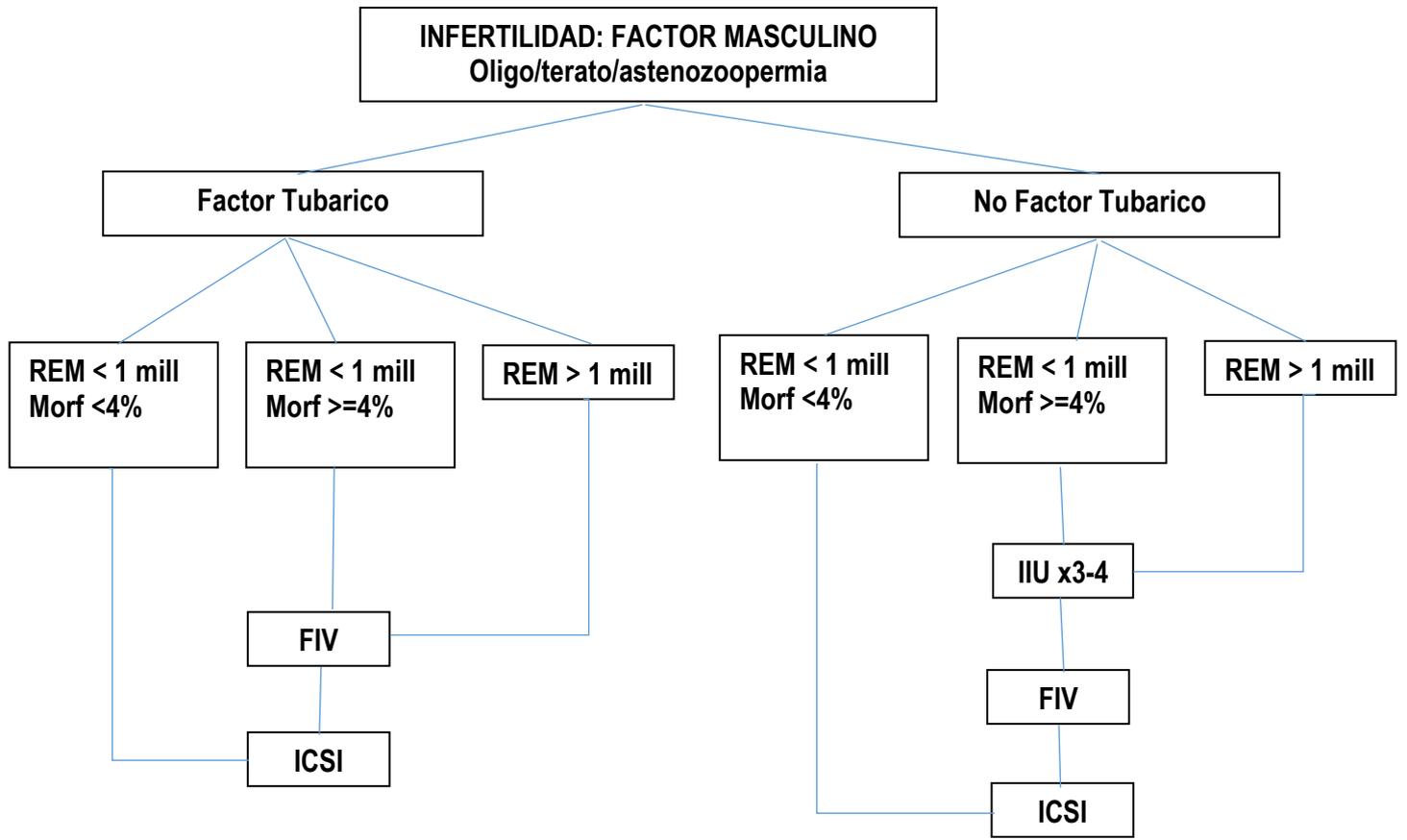
Evaluación por urología-andrología cuando amerite.

IX. FLUXOGRAMA

FLUXOGRAMA N° 01: DE ENFOQUE Y MANEJO DE FACTOR MASCULINO



FLUXOGRAMA N° 02: ORIENTACION DE TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA



X. ANEXOS

ANEXO 1: Causas de infertilidad masculina

1. Trastornos endocrinos y sistémicos

- **Hipotálamo-Hipofisaria (Hipogonadismo secundario): 1-2%**
 - Trastornos congénitos
 - **Deficiencia congénita de GnRH (Síndrome de Kallmann)**
 - Hemocromatosis
 - Desorden Genético Multiorganico (Prader Willi, Laurence Moon Biedl, ataxia cerebelar familiar)
 - Trastornos adquiridos
 - Tumores hipotálamo-hipofisarios (macroadenoma hipofisario, craneofaringioma)
 - Trastorno infiltrativo(sarcoidosis, histiocitosis, tuberculosis, micosis)
 - Hipofisitis o infundibulitis linfocítica
 - Trauma, Posquirúrgica, Pos irradiación
 - Vascular (infarto hipofisario, aneurisma)
 - Hormonal (hiperprolactinemia, exceso de andrógeno, estrógeno o cortisol)
 - Drogas(andrógenos exógenos, opioides, psicotrópicos, agonistas-antagonistas de GnRH)
 - Trastornos sistémicos
 - Enfermedad Crónica
 - Deficiencia nutricional
 - Obesidad
- **Defecto testicular en producción hormonal/esperma (hipogonadismo primario): 10-20%**
 - Trastornos congénitos
 - **Síndrome de klinefelter (XXY)**
 - **Criporquidea**
 - Distrofia miotónica
 - Síndrome de insensibilidad a andrógenos
 - Deficiencia de 5 alfa Reductasa
 - Trastornos adquiridos
 - **Infecciones:** Orquitis viral (paramixovirus, echovirus, arbovirus); Orquitis Granulomatosa (lepra, tuberculosis); Orcoepididimitis (gonorrea, clamidia)
 - Drogas: Alquilantes, alcohol, marihuana, antiandrogenos, ketoconazol, espirolactona, antagonistas H2, radiación.
 - Toxinas ambientales: Dibromocloropropano, cadmio, plomo, mercurio, fitoestrogenos, tabaco, hipertermia.
 - Trastornos Inmunológicos, **anticuerpos anti esperma**, enfermedad autoinmune poliglandular.
 - Trauma
 - Torsión Testicular

- **Enfermedad sistémica**
 - Enfermedad renal
 - Hepatitis crónica
 - Cáncer
 - Obesidad
 - Vasculitis
 - Enfermedad celíaca
 - Amiloidosis
2. **Desordenes genéticos de la espermatogénesis: 10-20%**
- **Microdelecciones del cromosoma Y**
 - Defectos autosómicos y del cromosoma X
 - Mutaciones causantes de defectos severos en la morfología del espermatozoide
3. **Trastornos post-testiculares (desarrollo/transporte del espermatozoide): 10-20%**
- **Varicocele**
 - **Disfunción sexual**
 - Disfunción eyaculatoria(enfermedad medular, disfunción autonómica)
 - Eyaculación prematura
 - Disfunción eréctil
 - **Trastorno del transporte del espermatozoide/obstrucción**
 - Disfunción epididimal(infección, drogas)
 - Anormalidades de los vasos deferentes (**vasectomía**, ausencia congénita, síndrome de Young), vesícula seminal y próstata.
4. **Infertilidad masculina idiopática: 30-40%**

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jungwirth A et al. European Association of Urology guidelines on male infertility: the 2018 update.
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: A committee opinion. *Fertil Steril* 2013;99(1):63.
3. Peter J. Sthal. Interpretation of the Semen Analysis and Initial Male Factor Management. *Clin Obs Gyn* 2011; 54(4): 656–65.
4. Guevara E., Sánchez A., et al. Análisis de la situación de salud hospitalaria Instituto Nacional Materno Perinatal; ASISHO 2018 .
5. Pacheco J, Ángeles R, Ishihara J, Orihuela P, et al. Gestación en parejas con infertilidad: Experiencia en el Hospital Nacional E. Rebagliati Martins Essalud. *Rev Per Gin Obst* 2005; 51(2):68-79.
6. Remohi J. Manual Práctico de Esterilidad y Reproducción Humana. 5° Ed. Madrid. Panamericana; 2018.
7. Swerdloff RS, Steiner B, Callegari C, et al. GnRH analogues and male contraception. In: Pharmacology, biology, and clinical applications of androgens. New York 1996. p.355
8. Camacho EM, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, et al. Age associated changes in hypothalamic pituitary testicular function in middle aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors: longitudinal results from the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol* 2013; 168:445.
9. Jonathan F, James A. Recent advances in understanding and managing male infertility. Department of Urology, Weill Cornell Medicine, 525 E. 68th Street, New York, NY, 10011 USA. *Research* 2019, 8, Faculty Rev:670.
10. Christopher L., Lars B., Christopher J., et al. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance—challenges and future research opportunities *Hum Reprod Update*. 2017; 23(6): 660–680.
11. Adamopoulos DA, Lawrence DM, Vassilopoulos P, et al. Pituitary testicular interrelationships in mumps orchitis and other viral infections. *Br Med J* 1978; 1:1177.
12. Jensen MS, Mabeck LM, Toft G, et al. Lower sperm counts following prenatal tobacco exposure. *Hum Reprod* 2005; 20:2559.
13. Francesco L. & Mario M. Sexual dysfunction and male infertility. *Nature Reviews Urology* 2018; 15:287–30.
14. The Practice Committee of the American Society for Reproductive. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015;103: e18–e25.
15. NICE. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. Guideline. Febrero 2004.
16. Petel A. S, Leong, J.Y and Ramasamy, R. Prediction of male infertility by the World Health Organization laboratory manual for assessment of semen analysis. A systematic review. *Arab journal of Urology* 2018;16 (1), 96-102.
17. Christopher De Jonge. Semen analysis: looking for an upgrade in class. *Fertil Steril*. 2012; 97:260–6.
18. Cooper TG, Noonan E, Von Eckardstein S, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update* 2010; 16:231.
19. Guzick DS, Overstreet JW, FactorLitvak P, et al. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *N Engl J Med* 2001; 345:1388.
20. Bohring C, Krause W. Immune infertility: towards a better understanding of sperm (auto) immunity. The value of proteomic analysis. *Hum Reprod* 2003; 18:915.
21. HackerKlom UB, Göhde W, Nieschlag E, et al. DNA flow cytometry of human semen. *Hum Reprod* 1999; 14:2506.

22. Donnelly ET, O'Connell M, McClure N, et al. Differences in nuclear DNA fragmentation and mitochondrial integrity of semen and prepared human spermatozoa. *Hum Reprod* 2000; 15:1552.
23. Ashok A, Chak-Lam Cho, Ahmad M., et al. Society for Translational Medicine: clinical practice guidelines for sperm DNA fragmentation testing in male infertility. *Transl Androl Urol*. 2017 Sep; 6(Suppl 4): S720–S733.
24. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012;98(2):294-301.
25. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. The clinical utility of sperm DNA integrity testing: a guideline. *Fertil Steril* 2013;99:673–7.
26. Victor M. Brugh. Male factor infertility. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32:689–707
27. Cesilla K, Antoni R. Genetics of male infertility. *Nature Reviews Urology* 2018; 15:369–384.
28. Ferlin A, Arredi B, Speltra E, et al. Molecular and clinical characterization of Y chromosome microdeletions in infertile men: a 10-year experience in Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:762.
29. Gert R Dohle. Testicular biopsy: clinical practice and interpretation. *Asian Journal of Andrology* 2012; 14: 88–93
30. Tournaye H. Management of male-factor infertility. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2012;26:769–775
31. Hamada Alaa. Unexplained Male infertility: Diagnosis and Management. *Int Braz J Urol*. 2012;38(5):576-94.
32. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. The management of infertility due to obstructive azoospermia. *Fertil Steril* 2008;90:S121–4
33. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Vasectomy reversal. *Fertil Steril*. 2008;90:S78–82
34. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Sperm retrieval for obstructive azoospermia. *Fertil Steril* 2008; 90:S213–8.
35. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Report on varicocele and infertility. *Fertil Steril* 2008;90:S247–9.
36. Mark Sigman. There is more than meets the eye with varicoceles: current and emerging concepts in pathophysiology, management, and study design. *Fertil Steril* 2011;96:1281–2.
37. Schlegel P. Alternate indications for varicocele repair: non-obstructive azoospermia, pain, androgen deficiency and progressive testicular dysfunction. *Fertil Steril* 2011;96:1288–93.
38. David A. Diamond. Current management principles for adolescent varicocele. *Fertil Steril* 2011;96:1294–8.
39. Tournaye H. Male factor infertility and ART. *Asian Journal of Andrology* 2012;14:103–108.
40. Ombelet W. Semen quality and intrauterine insemination *Reproductive BioMedicine Online* 2013;7(4):485–492

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA: MIOMATOSIS E INFERTILIDAD

I. FINALIDAD.

- Estandarizar el diagnóstico y manejo de Miomatosis en infertilidad.

II. OBJETIVO.

- Diagnóstico oportuno para elegir el tratamiento más adecuado y efectivo.
- Preservar, en la medida de lo posible, la Capacidad Reproductiva.
- Prevenir complicaciones.

III. AMBITO DE APLICACIÓN.

- Servicio de Medicina Reproductiva del INMP.

IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR.

a. NOMBRE Y CODIGO:

MIOMATOSIS UTERINA NO ESPECIFICADA.

CIE 10: D25.9

V. CONSIDERACIONES GENERALES.

5.1 DEFINICION:

MIOMATOSIS: Se le conoce también como leiomiomatosis uterina, está compuesta por grandes cantidades de matriz extracelular (colágeno, fibronectina y proteoglicanos) y musculo liso. Las fibras de colágeno se forman de manera irregular y desordenada, parecido a la formación queiloide. (1,2)

5.2 CAUSA:

La relación entre los fibromas uterinos y la infertilidad es difícil de establecer, sin embargo, la localización anatómica de los leiomiomas es altamente relevante en cuanto a la posibilidad de producir infertilidad; y en orden decreciente sería: submucoso, intramural y subseroso. (3,4)

5.3 FISIOPATOLOGIA:

El mecanismo por el cual los fibromas uterinos causa la infertilidad no es claro, pero hay algunas teorías tales como: (3,4,6,9,10,13)

1. Distorsión de la cavidad endometrial.
2. Aumento de la distancia en el viaje de espermatozoides para alcanzar las trompas uterinas.
3. Obstrucción del ostio tubárico.
4. Alteración en transporte de los gametos.

5. El aumento del tamaño y contorno del útero puede alterar la implantación.
6. Alteración en el suministro sanguíneo al endometrio, afectando así la nidación.
7. Interferencia con la función de la unión útero-tubárica, comprometiendo flujo sanguíneo, o causando irritabilidad miometrial.
8. Compresión, inflamación y ulceración del endometrio produce alteraciones bioquímicas en líquido uterino que alteran viabilidad, transporte, disposición de espermatozoides, sostén del blastocisto, anidación y mantenimiento del embarazo temprano.

5.4 ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS.

Los miomas son tumores ginecológicos benignos más frecuentes, apareciendo en el 20-40% de las mujeres en edad reproductiva, y en casi el 70% de mujeres con 50 años. (3)

Se presentan en el 25% de las parejas infértiles, pero sólo en el 2-3% como causa única de la misma.

Se asocia en un 5 a 10% a infertilidad y abortos a repetición (3,4,5,6,7,8).

En cinco estudios multicéntricos se encontró que las tasas de aborto en los diferentes tipos de miomas fueron: submucosos 40%, intramural 33% y subserosos 21%. (4)

Sin embargo, aproximadamente el 50% de las mujeres con infertilidad y miomas uterinos se embarazan después de miomectomía. (4)

5.5 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS:

Estudios observacionales han determinado que los riesgos de infertilidad dependen de la localización de los miomas en el útero y de su tamaño (6):

Alto riesgo: Miomas submucosos que alteran la cavidad uterina

Mediano riesgo: Miomas intramurales mayores de 5 cm que distorsionan la cavidad uterina.

Bajo riesgo: Miomas subserosos al distorsionar la anatomía y fisiología reproductiva.

VI. CONSIDERACIONES ESPECIFICAS

6.1 CUADRO CLINICO.

Los fibromas uterinos son a menudo sospechosos debido a los síntomas tales como menorragia, síntomas de presión y sensación de masa abdominal o sensación de pesadez. Los fibromas también podrían ser diagnosticados cuando investiga otras condiciones tales como infertilidad o dolor pélvico (11).

6.2 DIAGNOSTICO Y EXAMENES AUXILIARES (4).

LABORATORIO

- Hemograma Completo.
- Grupo Sanguíneo y Factor Rh.
- Perfil de Coagulación.
- Glucosa, Urea y Creatinina Séricas.
- Examen de orina
- Reserva ovárica.

IMÁGENES

- Ecografía Pélvica Transvaginal.
- Histerosalpingografía
- Histerosonografía.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

- Tumores uterinos: carcinoma de endometrio y leiomiosarcoma.
- Las masas ováricas, maligno o benigno.
- La adenomiosis.

6.3 MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA:

6.3.1 MEDIDAS GENERALES Y PREVENTIVAS:

No se describen mayores medidas preventivas, se debe realizar diagnóstico precoz.

6.3.2 TERAPEUTICA:

INDICACIONES DE MIOMECTOMIA ASOCIADO A INFERTILIDAD (5,14)

Pacientes con infertilidad asociado a:

- Mioma(s) submucoso(s).
- Mioma (s) intramural (es) que desplazan línea endometrial.
- Miomas cornuales o adyacentes con sospecha que produzcan obstrucción tubárica.
- Miomas con diámetro mayor o igual a 5 cm.
- Aborto recurrente sin otro factor asociado.

SELECCIÓN DE PACIENTES Y RECOMENDACIONES (4).

Es importante realizar una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios de la cirugía, antes de ofrecer cualquier procedimiento al paciente.

Se debe realizar un estudio de los problemas de infertilidad o de los abortos recurrentes antes de realizar cualquier cirugía.

La historia clínica reproductiva detallada se debe complementar con estudios ecográficos, laparoscopia, histeroscopia y/o histerosalpingografía. Esto ayudará a determinar el tamaño, número y localización de los miomas, con el fin de elegir la opción de manejo correcta, incluyendo la selección quirúrgica.

La mujer con infertilidad e historia obstétrica pobre, puede que no mejore su resultado reproductivo.

Se debe brindar asesoramiento e información de las diferentes opciones terapéuticas, las tasas de éxito esperadas, así como las posibles complicaciones.

La técnica elegida para la miomectomía se debe individualizar en función la habilidad del operador, las características del fibroma y las preferencias del paciente (4).

TRATAMIENTO QUIRURGICO

La técnica histeroscópica es de elección para la resección de los fibromas submucosos <4-5 cm de diámetro y con más de 50% de su masa en la cavidad uterina (mioma submucoso tipo 0 y I). También se asocia con menos pérdida de sangre

intraoperatoria, menos malestar del paciente, menor tiempo de recuperación y en general menor tasa de complicaciones (4,8,12,15).

El enfoque quirúrgico más efectivo para el tratamiento de los miomas intramurales y subserosos en mujeres con infertilidad no está claro, pero la laparotomía y el abordaje laparoscópico tienden a ser utilizados (10).

La miomectomía por laparotomía debe ser la ruta de elección cuando se tiene un mioma subseroso o intramural mayor de 7 centímetros, cuando se tiene que remover múltiples miomas mayores de 5 centímetros y cuando se asocia a una laparotomía exploratoria. En el procedimiento quirúrgico se debe aplicar los principios de la técnica microquirúrgica para evitar la formación de adherencias que generen posteriormente un factor peritoneal de infertilidad (4).

La remoción de miomas pedunculados subserosos asintomáticos puede no estar justificado, ya que ellos no necesariamente pueden ser causa de infertilidad o aborto recurrente (4,11).

FACTORES QUE AFECTAN LA CONCEPCIÓN Y LOS RESULTADOS REPRODUCTIVOS DESPUÉS DE MIOMECTOMÍA (4)

Edad de la paciente: se encontró tasas bajas de concepción espontánea o en reproducción asistida cuando la mujer es mayor de 35 años.

Historia de infertilidad: mayor de 3 años de duración, afecta negativamente las tasas de concepción.

Aborto: los miomas uterinos están asociados con un aumento en la tasa de aborto en el primero y segundo trimestres de embarazo; esta tasa se reduce significativamente después de miomectomía.

Tamaño de los leiomiomas: los miomas grandes interfieren con mayor frecuencia la fertilidad que los pequeños, por tanto la remoción los miomas grandes resulta en el restablecimiento de la fertilidad.

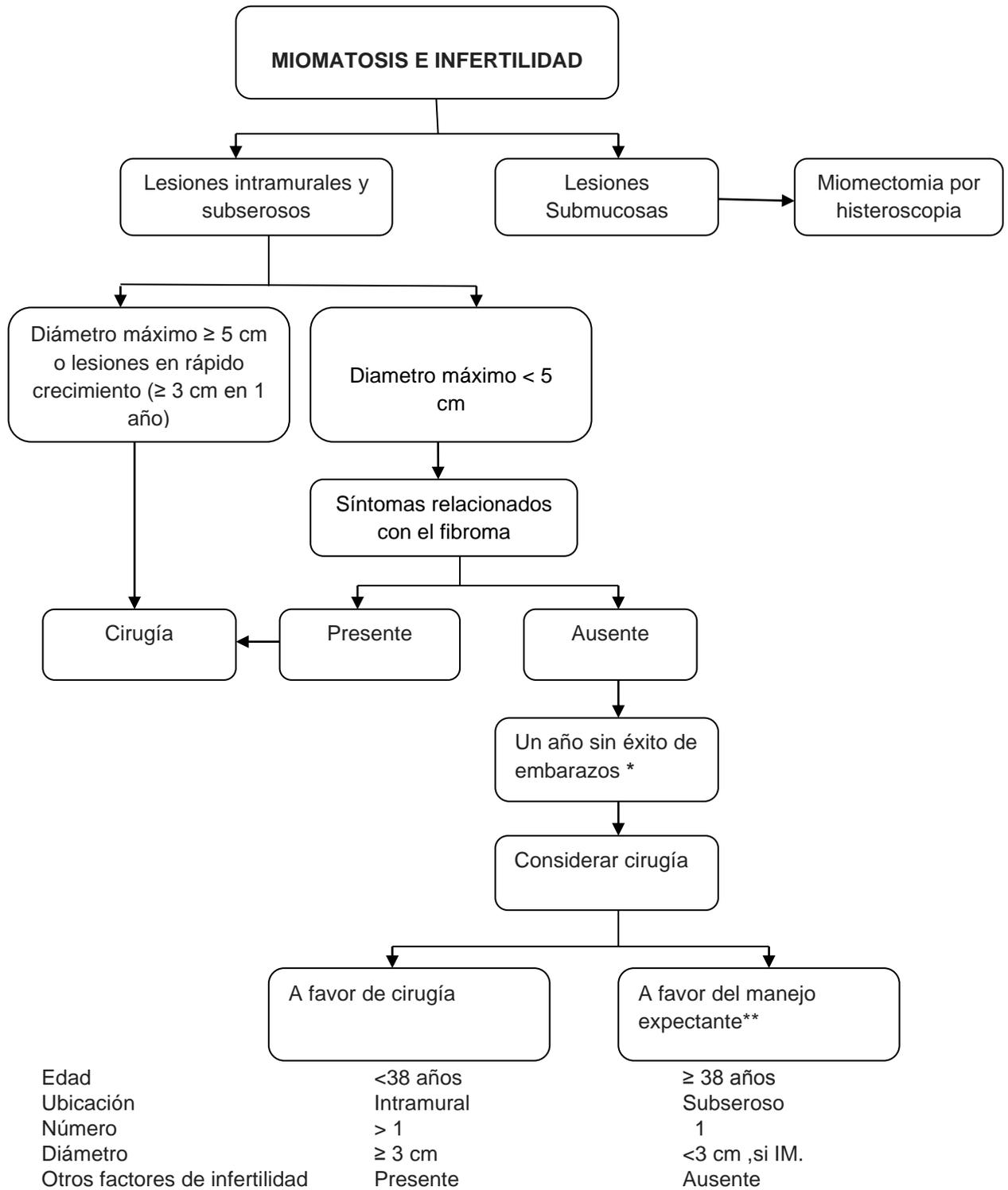
Número de leiomiomas: La tasa de embarazo es baja en mujeres en las que se removieron más de cinco fibromas. Reducción atribuida al aumento del número de incisiones y subsiguiente formación de adherencias.

Tiempo de concepción post-cirugía: la mayoría de las mujeres que conciben lo hacen en el primer año después de miomectomía.

6.4 CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRAREFERENCIA:

No aplica.

VII. FLUXOGRAMA (10)



*Abortos Involuntarios no deben ser considerados concepciones exitosas.

**Incluye la posibilidad de prescribir técnicas de reproducción asistida.

VIII. ANEXOS:

Tabla 1. Recomendaciones para el manejo de miomas e infertilidad (16)

TIPO	INDICACIÓN PARA TRATAMIENTO QUIRÚRGICO			RECOMENDACIONES ACTUALES
	Impacto en potencial reproductivo	Efectividad de tratamiento quirúrgico	Indicaciones adicionales	
Submucoso	Afectación significativa	Mejoría significativa	HUA	Miomectomía por Histeroscopia.
Intramural > 4cm	Afectación significativa	Mejoría (necesita mayor evidencia)	Complicaciones en embarazo potenciales Síntomas	Miomectomía de preferencia por laparoscopia.
Intramural < 4cm	Poco claro	Poco claro	Poco claro	Manejo expectante*
Subseroso	No significativo	No significativo	Complicaciones potenciales	Manejo expectante**

* Cirugía indicado solo en casos de múltiples fallas a FIV o mala historia obstétrica.

** Cirugía indicado solo en presencia de síntomas o mala historia obstétrica.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ortiz Ruiz M, Matute Labrador A, Martínez-Consuegra N. 2009. Miomatosis uterina. *Anales médicos* 2009; 54(4): 222 – 233
2. Brugo-olmedo S, Chillik C, Kopelman S. Definición y causas de la infertilidad. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* 2003;54(4):227-248.
3. Romero Guadix B, Hurtado Moya ML, Díaz López MA. 2011. Mioma uterino y reproducción. *Actualización obstetricia y ginecología*.
4. Saavedra J. Miomatosis uterina e infertilidad: indicaciones de tratamiento convencional. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* 2003; 54(2):121-134.
5. ASRM. Myomas and reproductive function. *Fertil Steril* 2008; 90(3): S125-S130.
6. Pérez LE, Díaz I, Ospina L. Miomatosis uterina e infertilidad: ¿qué evidencias tenemos como causa y como tratamiento? Artículo de Revisión. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* 2008; 59(4): 335-342.
7. Rackow BW, Arici A. Fibroids and in-vitro fertilization: which comes first? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17:225–231.
8. Khaund A, Lumsden MA. Impact of fibroids on reproductive function. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2008; 22(4):749–760.
9. Brady P, Stanica AK, Styera AK. Uterine fibroids and subfertility: an update on the role of myomectomy: Review. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013, 25:255–259.
10. Somigliana E. The role of myomectomy in fertility enhancement. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008, 20:379–385.
11. Salman T, Davis C. Uterine fibroids, management and effect on fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010, 22:295–303
12. Klatsky P, Tran N, Caughey A, Fujimoto V. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *AJOG* 2008; 198(4): 357-366.
13. Whynott RM, Vaught KCC, Segars JH. The Effect of Uterine Fibroids on Infertility: A Systematic Review. *Semin Reprod Med.* 2017;35(6):523-532.
14. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline. *Fertil Steril.* 2017;108(3):416-425.
15. Wu HY, Wang KC. Minimally Invasive Approaches to the Surgical Management of Fibroids. *Semin Reprod Med.* 2017;35(6):533-548.
16. Zepiridis LI, Grimbizis GF, Tarlatzis BC. Infertility and uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;34:66-73.

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA: POLIPO ENDOMETRIAL E INFERTILIDAD

I. FINALIDAD

- Estandarizar el diagnóstico y manejo del pólipo endometrial en infertilidad.

II. OBJETIVO

- Diagnóstico oportuno para elegir el tratamiento más adecuado y efectivo.
- Preservar, en la medida de lo posible, la Capacidad Reproductiva.
- Prevenir complicaciones.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

- Servicio de Medicina Reproductiva del INMP.

IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR

4.1 NOMBRE Y CODIGO:

POLIPO ENDOMETRIAL. CIE 10: N84.0

V. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1 DEFINICIÓN:

Es una formación exofítica, generalmente ovalada que protruye en la cavidad uterina o hacia el canal cervical y que esta constituida por glándulas endometriales, estroma y vasos sanguíneos; algunos contienen fibras musculares lisas y se denominan adenomatosos. (1,2)

Los pólipos pueden ser pediculado o sésil, único o múltiple. Generalmente tienen pedículo vascular que se puede observar por ecografía. La mayoría de pólipos oscilan entre los 0.5 – 3 cm de diámetro, y suelen crecer a través del fondo uterino y regiones cornuales y en un 80% son de presentación única. (1,2,3,4)

Desde el punto de vista histológico, hay pólipos cuya mucosa se modifica con los cambios cíclicos propios del endometrio llamados pólipos funcionales y otros con glándulas inactivas sin signos proliferativos ni secretorios es decir pólipos no funcionales. (1)

La presencia de un pólipo aumenta la incidencia de infertilidad hasta un 35%.

5.2 CAUSA:

Es desconocida, pero parece que aumenta con la edad y se admite que los niveles de los estrógenos o tratamiento con tamoxifeno tienen un papel muy importante en su génesis. (1,2,3,4,5)

Se ha evidenciado la sobreexpresión del gen Bcl-2 vinculado a una pérdida de mecanismo proapoptótico.(6)

Hay hallazgos de GF-fibroblástica, GF-similar a la insulina (IGF) -1, y los receptores dentro de GF, que estimulan la formación de pólipos; todo ellos evidenciado en suero y endometrio de diabéticas, hipertensas y obesas.(7,8)

5.3 FISIOPATOLOGÍA:

Hay muchas discrepancias sobre si el pólipo como causa de infertilidad sin embargo se le asocia de las siguientes maneras:

- Si su localización es a nivel del ostium tubarico se produce la oclusión de esta y afectaría la migración espermática.(1,2)
- Se evidencia aumento de metaloproteinasas y citoquinas (IL-2), interferón-gamma (IFN-g), factor de necrosis tumoral alfa (TNF-) endometriales y en suero creando un ambiente subóptimo para la implantación. (5,6,7,8)
- Se describe disminución de HOXA10 y HOXA 11. Conocidos marcadores moleculares de la receptividad del endometrio. Los úteros con endometrio y pólipos demostraron una marcada disminución en los niveles de ARN mensajero HOXA10 y HOXA11, que puede afectar implantación. Estos hallazgos sugieren un mecanismo molecular para apoyar los hallazgos clínicos de la disminución de embarazos en mujeres con pólipos endometriales. (8)
- Ocasiona problema durante la transferencia embrionaria si se encuentran próximos al canal cervical. (1,2,3,4)
- El sangrado se produce por congestión, estasis venosa y necrosis apical del pólipo. (1)

5.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS:

La prevalencia desde 7.8 – 34.9% en población sintomática.

Más prevalente en mujeres pre menopáusicas.

Se estima como causa en un 25% de infertilidad no explicada. (1,2,3,4,5,6)

5.5 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS:

- Edad.
- Hipertensión arterial.
- Obesidad.
- Uso de anticonceptivos orales.
- Uso de tamoxifeno.
- Alteración del cromosoma 6 – 12.
- Aumento de progesterona y estrógeno de manera anormal.

VI. CONSIDERACIONES ESPECIFICAS

6.1 CUADRO CLÍNICO:

Habitualmente el pólipo endometrial es asintomático; cuando provoca síntomas el principal es un sangrado uterino irregular, generalmente escaso, asimismo sangrado post coital e intermenstrual (39%) y no se relacionan con el tamaño ni número de los pólipos. (1,2) Otro grupo solo se manifiesta con infertilidad sin causa explicable.

HISTORIA NATURAL

Regresión espontánea 27%(<1cm).

Pólipos > 1.5 cm difícil regresión.

6.2 DIAGNÓSTICO Y EXAMENES AUXILIARES

La base del diagnóstico de los pólipos endometriales es la ecografía transvaginal, la histerosonografía y la histeroscopia diagnóstica.

ECO TV: Es el principal método diagnóstico del pólipo endometrial, este suele tener una ecogenicidad mayor que el endometrio circundante y el momento idóneo es la fase proliferativa tardía.

El uso del Doppler color permite en ocasiones identificar el pedículo vascular lo que facilita su diferenciación con los miomas submucosos

Sensibilidad 19 – 96%, Especificidad 33 – 100%, VPP 75 – 100%, VPN 87 – 97%. Otro estudio: S: 86%, E: 94%, VPP: 91%, VPN 90%. Doppler vaso único: S: 89%, E: 87%.(1,3,4,5)

HISTEROSONOGRAFÍA: Consiste en realizar una ecografía transvaginal a la vez que se introduce solución salina dentro del útero por lo que se crea una interfaz entre el pólipo y el endometrio para distinguirlo con mayor precisión. Es de gran ayuda en casos de duda de la eco TV y para delimitar con detalle la presencia de pólipos pequeños, número y zona de implantación. Es considerado el método más eficiente para el diagnóstico por su fácil realización y poder diagnóstico. S: 58 – 100%, E: 35 – 100%, VPP: 70 – 100%, VPN 83 – 100%. Evalúa otros componentes de cavidad endometrial y útero. (1,3,4,5)

ECO TV 3D: Los estudios con sin contraste ETV 3 dimensiones (3-D) muestran una mejora limitada de diagnóstico cuando se compara 2D con ETV. S: 100%, E: 99%, VPP 99%, VPN 100%

HSG 3D: S: 92%, E: 88 – 99%, VPP 97 – 100%, VPN 97%.

HISTEROSCOPIA: Es el método diagnóstico más preciso, es preferible realizarla durante la fase proliferativa inicial del ciclo una vez terminada la menstruación ya que así es posible visualizar micropólipos que podrían pasar inadvertidos en fase secretora. Permite determinar tamaño, localización, características macroscópicas así como realizar tratamiento mediante su resección; se realiza de forma ambulatoria con o sin anestesia y su tasa de complicaciones es muy baja. (1,2)

HISTOLOGIA:

Biopsia Ciega: La dilatación y curetaje ciego o una biopsia de endometrio es inexacta en el diagnóstico de pólipos endometriales, incluso con especificidad y VPP del 100%. La baja sensibilidad de 8% al 46% y VPN 7% a 58% si se compara con histeroscopia y la biopsia guiada indican que esta técnica no debe utilizarse para el diagnóstico, dificulta el diagnóstico histológico al causar la fragmentación del pólipo.

Biopsia Histeroscópica: Histeroscopia con biopsia guiada es la mejor técnica para diagnosticar, comparado de otras técnicas para diagnosticar pólipos donde se ofrece la más alta sensibilidad y especificidad. La elección de los pacientes hospitalizados o procedimientos de diagnóstico (y terapéuticos) es ambulatorio y esto depende de la disponibilidad de instrumentos, la elección del paciente y la habilidad del médico, con buenos resultados reportados en los dos ámbitos. S: 88 – 99%, E: 87 – 100%, VPP 2 – 100%, VPN 66 – 99%.

CUADRO N° 01: SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE METODOS DIAGNOSTICOS DE POLIPO ENDOMETRIAL

	Sensibilidad%	Especificidad%	VPP	VPN
Eco-Transvaginal	41.9	83.6	75-100	87-97
Histerosonografía	85.7	78.6	75-100	85-100
Histeroscopia	97.7	90.9	70-100	80-100

6.3 MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA:

6.3.1 MEDIDAS GENERALES Y PREVENTIVAS:

No se describen mayores medidas preventivas, se debe realizar diagnóstico precoz.

6.3.2 TERAPEUTICA:

MANEJO CONSERVADOR: NO QUIRURGICO

Tamaño < 1 cm, asintomático. Observación por 1 año.

Análogos de la GnRH: Producen regresión en algunos casos.

Anticonceptivos orales.

DIU-LNG (mujeres que toman tamoxifeno)

Manejo médico no es recomendado, tiene un papel limitado.

MANEJO QUIRURGICO CONSERVADOR

El tratamiento quirúrgico en pólipos menores de 2cm e infertilidad puede aportar beneficio en algunos estudios (10). Generalmente se recomienda extirpar cualquier pólipo antes de proceder a un ciclo de tratamiento de reproducción asistida (11) independientemente del tamaño que posea (12). El tratamiento debe ser individualizado (13).

Dilatación ciega y curetaje: Efectivo < 50%.

Polipectomía guiada por ECO TV: Efectivo 8%

Resección por histeroscopia: Gold estándar/ no existe diferencia con la técnica elegida, usando resectoscopio ó pinza, se puede realizar resección con morcelador de pólipo. (9)

MANEJO QUIRÚRGICO RADICAL.

Histerectomía, manejo definitivo. No recomendado.

6.3.3 SIGNOS DE ALARMA

Sangrado vaginal (HUA)

6.3.4 CRITERIOS DE ALTA

Pacientes post resección de pólipo endometrial.

6.3.5 PRONÓSTICO:

Recurrencia 5%, 3.7 % post - histeroscopia.

Adherencias mínimas.

Aumenta tasa de embarazo post polipectomía.

6.4 COMPLICACIONES:

HUA severo.

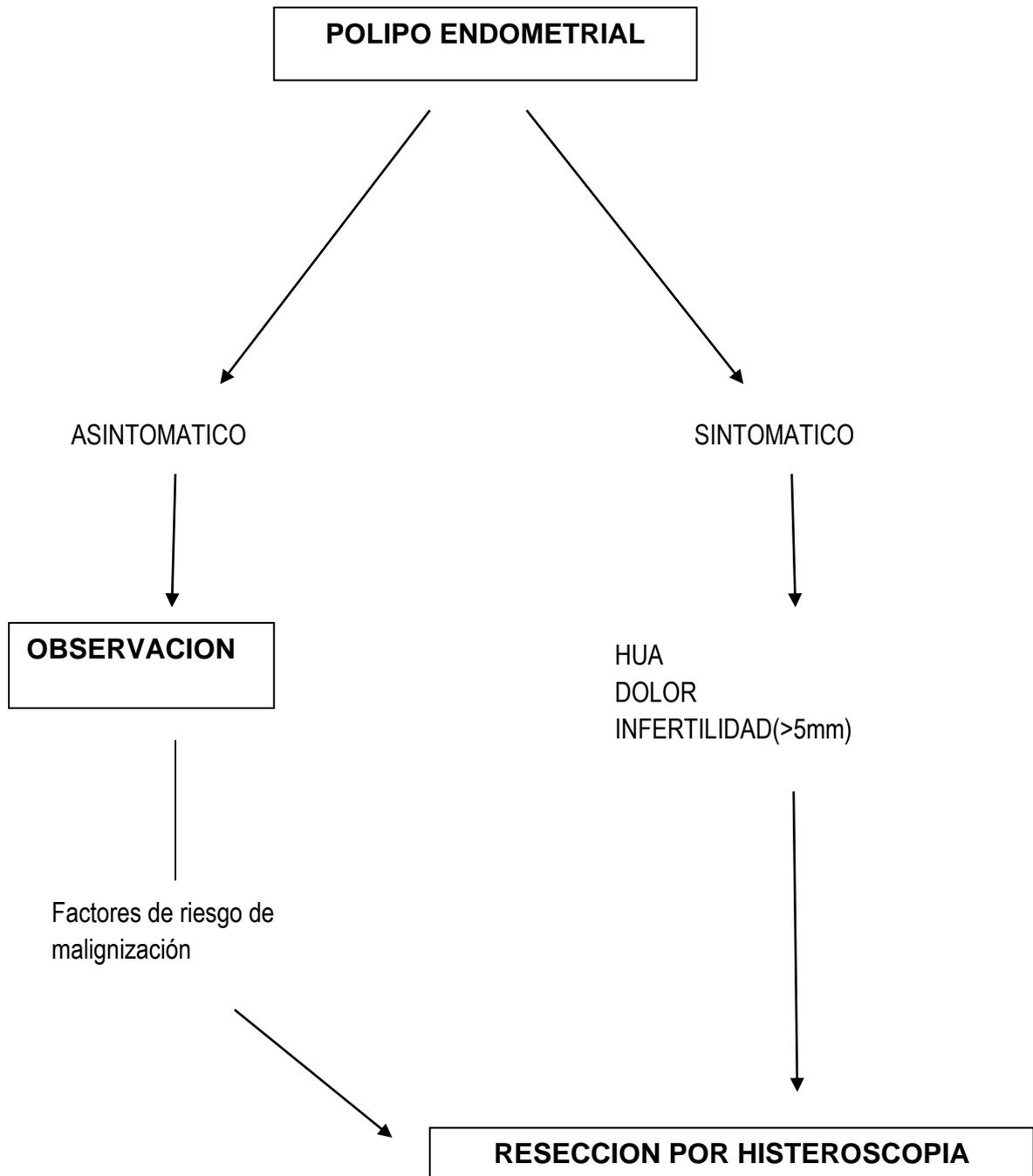
Anemia secundaria a HUA.

Transformación maligna (0 – 12%)

6.5 CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRAREFERENCIA:

No aplica.

VII. FLUXOGRAMA



VIII. ANEXOS

ANEXO 1: MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE PÓLIPO ENDOMETRIAL

Método diagnóstico	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Ventajas	Desventajas
Eco TV	91%	90%	86%	90%	Disponible, seguro, no invasivo	No es específico para pólipo endometrial
Eco TV 3D	100%	85%	94%	100%	No invasivo, seguro, evalúa toda la superficie del útero y anexos	Costoso y no disponible en todos los lugares
Histerosonografía	95%	92%	95%	94%	Eficiencia comparable con histeroscopia y más fácil de realizar	No da diagnóstico histológico, requiere de personal con mayor habilidad que realizar una Eco TV
Histerosonografía 3D	94%	94%	99%	97%	Eficiencia comparable con histeroscopia y más fácil de realizar, evalúa la superficie del útero	Es costoso y no disponible en todos los lugares
Biopsia a ciegas	10%	100%	66%	33%	Da diagnóstico histológico	Altas biopsias insuficientes
Histeroscopia diagnóstica	90%	93%	96%	93%	Prueba más efectiva para diagnóstico y tratamiento	Invasiva, alta habilidad del operador, requiere anestesia y hospitalización
Histeroscopia flexible	74%	91%	-	-	Mejor tolerado que la histeroscopia rígida, mejor visualización del pólipo	Costoso, instrumento muy delicado
Histerosalpingografía	98%	35%	70%	92%	Nos da información de permeabilidad tubárica.	Exposición a radiación y material de contraste

ANEXO 2: TRATAMIENTOS DE PÓLIPO ENDOMETRIAL

Manejo	Ventajas	Desventajas	Recurrencia
Dilatación y curetaje	Disponible, equipamiento de bajo costo, requiere mínima experiencia	Baja sensibilidad (8 a 45%) Anestesia y hospitalización	15%
Histeroscopia mas polipectomía	Eficiente en la resección completa del pólipo, recuperación rápida a las actividades normales, mínima hospitalización, bajas complicaciones (0.38%), asociada con buena respuesta reproductiva, bajo riesgo de adherencias uterinas.	Incrementa el tiempo operatorio, se requiere equipo especializado, complicaciones asociadas con la absorción de lisina, alta habilidad	0-4.5%
Histeroscopia más morcelación del pólipo	Fácil, no requiere lisina, poco tiempo operatorio.	Costoso, a veces no disponible, incrementa la dificultad del examen patológico.	No reportada
Histeroscopia mas polipectomía por bipolar	Fácil de usar, no requiere lisina	Costoso, no ampliamente disponible	No reportada
Histerectomía	Tratamiento definitivo, no riesgo de malignidad en el futuro	Compromete la fertilidad futura	No recurrencia
Medico	No invasivo	Solo por tratamiento temporal corto, limitada evidencia de efectividad	Síntomas recurren al término del tratamiento

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. AAGL. Practice Report. Practice guidelines for the diagnosis and management of endometrial polyps. *J Min Invasive Gynecol* 2012;19:3-10.
2. Won S, Hawes N, Campbell N, et al. Diagnosis and management of endometrial polyps: A critical review of the literature. *J Min Invasive Gynecol* 2011;18:569-581.
3. Stamatellos I, Stamatopoulos P, Bondis J. The role in the current management of the cervical polyps. *Arch Gynecol Obstet* 2007; 276:299-303.
4. Rackow B, Jorgensen E, et al. Endometrial polyps affect uterine receptivity. *Fertil Steril* 2011;95(8): 2690-2692.
5. Nappi L, Indraccolo U, et al. Are Diabetes, Hypertension, and Obesity Independent Risk Factors for Endometrial Polyps. *J Min Invasive Gynecol* 2009; 16: 157–162
6. Atsushi Y, Takeshi Y, et al. Location of endometrial polyp and pregnancy rate in infertility patients. *Fertil Steril* 2008;90:180–2.
7. Mollo A, Stile M, et al. Endometrial polyps in infertile patients: do high concentrations of interferon-gamma play a role? *Fertil Steril* 2011;98:366-9
8. Beth W, Rackow M, et al. Endometrial polyps affect uterine receptivity. *Fertil Steril* 2011;95:2690–2.
9. Di Spiezio J, Sardo A, et al., Hysteroscopy and treatment of uterine polyps. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2015; 1521-1534.
10. Zhang H, He X, Tian W, Song X, Zhang H. Hysteroscopic Resection of Endometrial Polyps and Assisted Reproductive Technology Pregnancy Outcomes Compared with No Treatment: A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019;26(4):618-627.
11. Kodaman PH. Hysteroscopic polypectomy for women undergoing IVF treatment: when is it necessary? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2016;28(3):184-90.
12. Alansari LM, Wardle P. Endometrial polyps and subfertility. *Hum Fertil (Camb).* 2012;15(3):129 - 133.
13. Affi K, Anand S, Nallapeta S, Gelbaya TA. Management of endometrial polyps in subfertile women: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;151(2):117-21.

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA: ADHERENCIAS ENDOUTERINAS E INFERTILIDAD

I. FINALIDAD

- Estandarizar el diagnóstico y manejo de adherencias endouterinas en infertilidad.

II. OBJETIVO

- Diagnóstico oportuno para elegir el tratamiento más adecuado y efectivo.
- Preservar, en la medida de lo posible, la Capacidad Reproductiva.
- Prevenir complicaciones.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

- Servicio de Medicina Reproductiva del Instituto Nacional Materno Perinatal (INMP).

IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR

4.1 NOMBRE Y CODIGO: Síndrome de Asherman (N85.6)

V. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1 DEFINICIÓN:

El Síndrome de Asherman (adherencias endouterinas sintomáticas) es una afectación que consiste en la formación y persistencia de adherencias entre las paredes interiores del útero, y por ello, la cavidad será más pequeña o estrecha, con un tejido endometrial de baja calidad. Se caracteriza por la presencia de sinequias intrauterinas (pueden ser resultado de un traumatismo en la capa basal del endometrio, que ocurre típicamente después del curetaje, miomectomía, o infección intrauterina, etc.), así como síntomas tales como amenorrea u oligomenorrea, dolor pélvico, infertilidad. (1,2).

5.2 ETIOLOGIA:

No tiene etiología exacta. En un 74% de casos se identifica un factor reconocible, en el 26% no se identifica. Aunque algunas de estas intervenciones se ha demostrado que disminuyen la probabilidad de recurrencia, la prevalencia sigue siendo alta con un estimado de 14-48% de mujeres que sufren de IUA (3).

5.2 FISIOPATOLOGÍA:

Noxa sobre el endometrio produce fibrosis endometrial. Las glándulas son reemplazadas por endometrio cúbico glandular. Pueden evolucionar con el paso del tiempo puentes mucosos laxos y después dar tejido conjuntivo, células miometriales y bandas fibróticas; éstas no tienen respuesta a estímulo hormonal. Asimismo, la capa funcional es reemplazada por monocapa. Puede evolucionar hasta el grado de calcificación. Cuando se realiza un legrado (dilatación + curetaje) puede llegar a dañarse el estrato basal, provocando una lesión del epitelio y estroma. Debido a que el estroma ha sido comprometido el tejido no puede regenerarse y deberá curarse mediante la fibrosis y cicatrización.

Debido a que el daño persiste y la reparación continúa, el proceso inflamatorio se vuelve crónico produciendo fibrosis del tejido endometrial y pérdida de la función con la atrofia consecuente. (4)

Debido a que el endometrio se encuentra fibrosado y/o cicatrizado no responde a los estímulos de los estrógenos por lo que no prolifera en las zonas de cicatriz por lo que la cantidad y duración de la menstruación disminuyen (hipooligomenorrea) y dependen de las zonas aún no afectadas las cuales si llegan a la fase lútea o secretora con la menstruación que le sigue si no hay fertilización. Se puede obstruir una trompa o las dos ó toda la cavidad uterina superior. También se puede obstruir el cuello uterino o la parte baja provocando hematómetra por bloqueo de la menstruación. El flujo retrógrado de la sangre hacia el útero, si no es tratado provoca el desarrollo de endometriosis (5).

5.3 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS:

Afecta del 0.3 al 21.5% de mujeres en edad reproductiva.

La incidencia después de una sola dilatación y curetaje era 16,3%, después de dos curetajes 26% y después de tres o más legrados fue del 32% (2006); ampliándose estas cifras a 21%, 29,7% y 39,12%, respectivamente, según un estudio publicado en el año 2013 (7).

5.4 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS:

Trastorno sobre útero grávido: Debido a hipoestrogenismo. Legrado por aborto, post parto, post cesárea, mola hidatidiforme.

Trastorno sobre útero no grávido: Legrado uterinos diagnósticos, miomectomía abdominal o histeroscópicas, polipectomías, resección de tabiques, irradiación de la pelvis.

Infecioso: TBC genital.

Malformaciones congénitas: Malformaciones mullerianas.

Predisposición genética: En pacientes con traumatismo mínimo o sin traumatismo.

VI. CONSIDERACIONES ESPECIFICAS

6.1 CUADRO CLÍNICO:

18-50% son asintomáticos.

Trastornos del ciclo menstrual: Hipomenorrea, amenorrea. Se puede asociar a hematómetra y hematosalpinx. No existe relación con la magnitud de la lesión e intensidad de hipomenorrea.

Infertilidad: Debido a factor mecánico.

Aborto a repetición: Falta de distensibilidad del útero, menor superficie endometrial y desarrollo embrionario, vascularización endometrial defectuosa

Complicaciones obstétricas: Placenta previa acreta, RCIU, APPT, anomalías de presentación y situación fetales, bridas amnióticas, embarazo ectópico, abortos involuntarios recurrentes, parto prematuro, etc. (8)

Existen más de 7 sistemas de clasificación (Ver anexos).

6.2 DIAGNÓSTICO:

Histeroscopia: Patrón de oro de diagnóstico.

6.3 EXÁMENES AUXILIARES: (16)

Histeroscopia: Confirma existencia, extensión y grado de adherencias, clasificación así como parte del tratamiento. Es el gold standard de diagnóstico.

Histerosalpingografía: Método indirecto. Permite visualizar imágenes lacunares en sacabocados de bordes definidos, centrales o marginales, secundarias al engrosamiento de paredes uterinas, cuando la sinequia es completa el útero se comporta como órgano macizo tipo “dedo de guante”. Sensibilidad: 100%, E: 23%, PF: 30%, FN: 18-20%.

Ecografía Transvaginal: Se visualiza líneas hiperecogénicas, imágenes densas, interrupciones irregulares de la línea endometrial. S: 53%, E: 11%.

Histerosonografía: Se evidencia presencia de adherencias antero-posteriores. Distensión de cavidad no óptima. Asimetría del grosor del útero en corte transversal. S: 475%, VPP: 75%. Tiene alta tasa de falsos positivos. Se pueden visualizar las adherencias y el nivel de localización.

Ecografía 3D: Rendimiento parecido a histeroscopia. Se puede hallar volumen de cavidad endometrial. Se realiza en fase secretora. Ayuda en el diagnóstico y en durante el tratamiento quirúrgico. Tiene varias ventajas: (17)

- Determinación clara del tamaño y contorno del útero y los ovarios, lo que permite diagnosticar patologías concomitantes como adenomiosis, fibromas o patología ovárica;
- Evaluación objetiva del tamaño de la cavidad uterina, incluida la distancia intercornual y la distancia del istmo al fondo uterino, además brinda información si el ostium está cubierto o no.
- Identificación de la presencia de endometrio sano en diferentes segmentos de la cavidad uterina.

Resonancia magnética: Valor limitado, no está estandarizado.

6.4 MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA:

6.4.1 MEDIDAS GENERALES:

El tratamiento está orientado a:

- Restaurar el tamaño y forma de cavidad uterina.
- Prevenir recidivas.
- Favorecer la reparación y regeneración del endometrio.
- Restaurar la función menstrual y reproductiva.

6.4.2 TERAPEUTICA:

Indicaciones de tratamiento:

- Síntomas de dolor o dismenorrea inaceptable.
- Historia de amenorrea.
- Infertilidad.
- Pérdida gestacional recurrente.

El manejo es primariamente quirúrgico, el manejo médico es complementario.

TABLA N° 01: MANEJO DEL SÍNDROME DE ASHERMAN

TRATAMIENTO DE ADHERENCIAS	Dilatación y curetaje Histeroscopia Histerotomía
PREVENCIÓN DE RE-ADHERENCIAS	Dispositivos intrauterinos Stent intrauterino Sonda Foley Sustancias antiadherentes Tratamiento hormonal
RESTAURACIÓN DEL ENDOMETRIO	Tratamiento con células Stem cells
EVALUACIÓN POST QUIRÚRGICA	Histeroscopia diagnóstica post qx Ecografía Histerosonografía de control

TRATAMIENTO DE ADHERENCIAS: LISIS DE ADHERENCIAS:

PERMEABILIZACION CERVICAL:

Útil para adherencias cervicales. No existe mucho beneficio, riesgo de perforación uterina.

DILATACIÓN Y CURETAJE:

Dilatación/curetaje asociado a estrógenos y colocación de DIU. Con este tratamiento el 84% menstrúan, 25% abortan y 51% conciben. Este manejo está en desuso.

HISTEROSCOPIA:

Permite visualización directa. Se produce lisis de parte central a lateral y de abajo a arriba. Se debe realizar excisiones con pinzas, tijeras o resectoscopio bipolar. Se puede realizar bajo guía ecográfica. En casos severos se puede realizar una laparotomía y liberar adherencias.

La lisis histeroscópica de adherencias es generalmente considerada como la base del tratamiento de las adherencias intrauterinas y resulta en una alta tasa de reaparición de la menstruación normal. La adhesiolisis llevar a un riesgo de perforación uterina (9).

Las complicaciones de la cirugía histeroscópica son infrecuentes. Cuando ocurren, pueden incluir sangrado, perforación del útero, y la infección pélvica. En algunos casos, el tratamiento del síndrome de Asherman no cura la infertilidad (10).

Ventajas de la Histeroscopia: (18,19,20,21)

- La histeroscopia permite la lisis de adherencias bajo visualización directa y aumento.
- La distensión de la cavidad y la separación de las paredes uterinas pueden colocar bandas de fibrosis bajo tensión, lo que puede facilitar la lisis de las adherencias.

- Las adherencias laxas (especialmente las lesiones de la cavidad central) se pueden lisar de manera roma con la distensión de la cavidad y la punta del histeroscopio.
- Las camisetas de trabajo de los histeroscopios pueden permitir el uso de varios instrumentos para la lisis de adherencias, incluyendo tijeras histeroscópicas, sistemas de energía monopolar, sistemas de energía bipolar o láser YAG.
- El tratamiento quirúrgico se puede realizar en un consultorio o en un entorno ambulatorio con resultados similares a los de un entorno hospitalario.

Técnicas de guía durante histeroscopia: (usado en casos severos)

- Instilación de azul de metileno.
- Uso de guía ecográfica.
- Resección guiada por fluoroscopia.
- Resección guiada por laparoscopia.

PREVENCIÓN DE REFORMACIÓN DE ADHERENCIAS:

BARRERAS FÍSICAS:

- STENT INTRAUTERINO: Instrumento hecho de silicona en forma triangular que se adapta a la cavidad uterina.
- T DE COBRE: De preferencia debe ser el LOOP por su extensión. Fue uno de los primeros métodos en ser usados. (11)
- S. FOLEY: Por 3 a 10 días. Se debe dar antibioticoprofilaxis. Algunos estudios demuestran mayor efectividad que usar el T de cobre solo.
- SUSTANCIAS ANTIADHERENTES: A base de ácido hialurónico. Se puede usar complementariamente a otras barreras físicas. También es útil en el post operatorio de miomas submucosos, post aborto. (22)

De las barreras físicas se ha observado un mayor beneficio de la sonda foley y/o T de cobre comparado a sustancia antiadherente sola (23), por lo que esta última debe usarse asociada a las demás barreras físicas.

HORMONOTERAPIA:

Realizar hormonoterapia con: Valerato de estradiol 2 mg VO c/12h x 28 días y asociar 5mg medroxiprogesterona VO c/12h x 7 días (del día 21 al 28). Repetir este esquema por 2 a 3 ciclos.

Actualmente se utiliza un manejo multimodal comprendido por histeroscopia, barreras físicas (T de cobre o S. Foley), uso de gel y hormonoterapia (12-15, 24).

RESTAURACIÓN DEL ENDOMETRIO:

TRATAMIENTO CON CÉLULAS STEM CELLS:

Tratamiento con células madres localizadas a nivel sub endometrial que luego son inoculadas en arterias espirales y en estudios iniciales se ha demostrado adecuada respuesta con embarazos subsiguientes. Tratamiento en proceso de desarrollo. (25)

EVALUACIÓN POST QUIRÚRGICA:

Debe realizarse un control post operatorio mediante una histeroscopia diagnóstica a los 3 meses post cirugía. Alternativamente puede realizarse una histeronografía para evaluar la presencia de adherencias y volumen de cavidad.

6.4.3 EFECTOS ADVERSOS O COLATERALES DEL TRATAMIENTO

Perforación uterina 2-5%.
Hemorragia: 6-27%.
Hiponatremia.

6.4.4 SIGNOS DE ALARMA

Las mayores complicaciones derivan del tratamiento.
Perforación uterina.
Sangrado uterino abundante.

6.4.5 CRITERIOS DE ALTA

Restauración de capacidad reproductiva o función menstrual.

6.4.6 PRONÓSTICO:

De acuerdo al grado de la enfermedad, el 90% de pacientes pueden menstruar, 63% logran embarazo y de ellos 71% nacen.

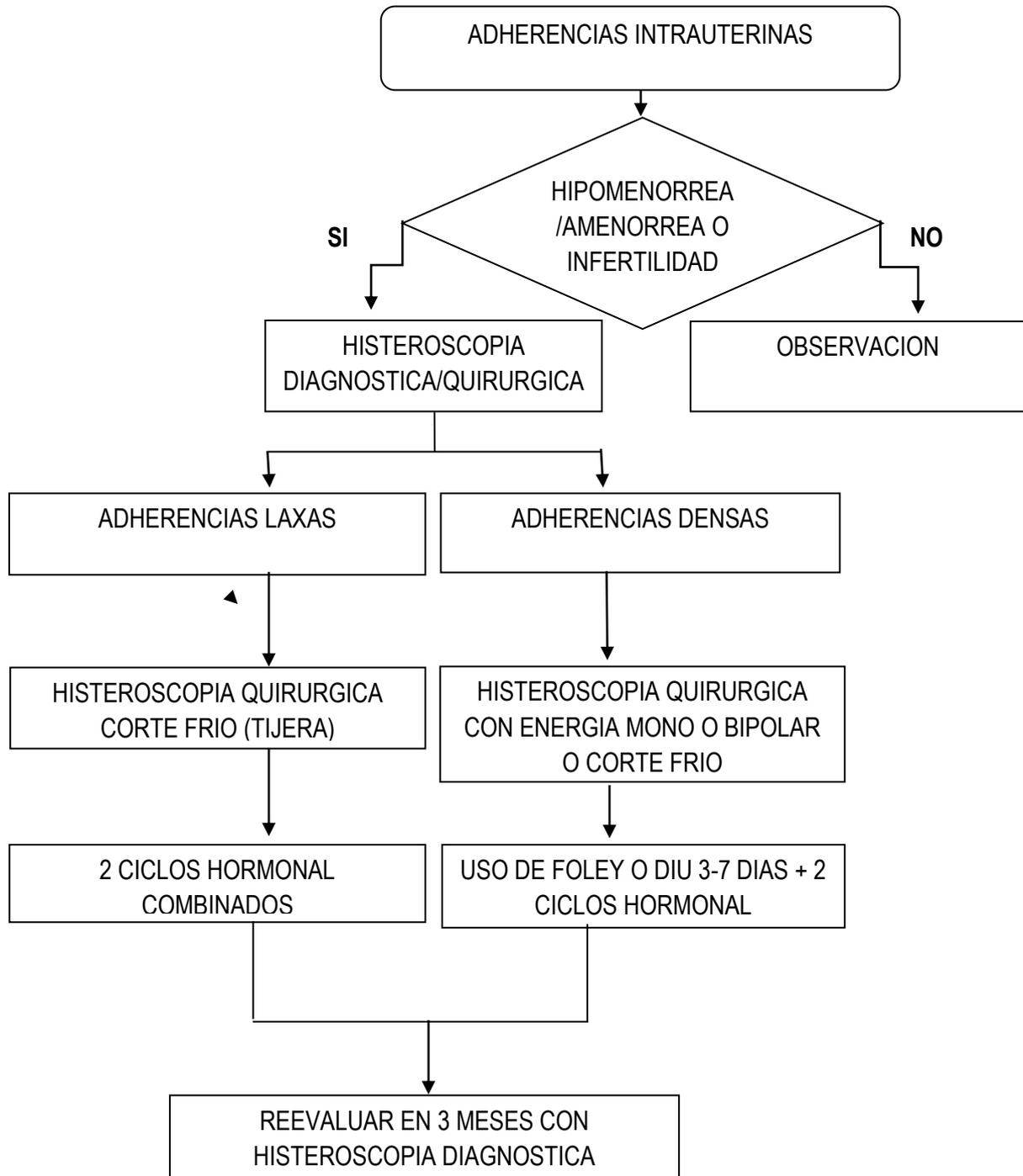
6.5PREVENCIÓN:

- Tratar de no instrumentar un útero gestante (tratar de evaluar el manejo médico del aborto)
- Tratar de racionalizar la indicación de legrado uterino.
- Tratar de realizar succión o uso de cánulas blandas no duras.

6.6CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRAREFERENCIA:

No aplica

VII. FLUXOGRAMA



VIII. ANEXOS

TABLA 01

Clasificación histeroscópica de adherencias intrauterinas

Clasificación	Participación
Mínima	Menos de un cuarto de la cavidad uterina; adherencias delgadas o vaporosas; involucradas o transparentes; zonas ostiales y mínimamente superior del fondo.
Moderada	Una cuarta parte de las tres cuartas partes de la cavidad uterina; no aglutinación de las paredes; zonas ostiales y fondo superior sólo parcialmente ocluida
Severa	Más de las tres cuartas partes de la cavidad uterina; aglutinación de paredes o bandas de espesor; zona del ostium y la cavidad superior ocluida

TABLA 02

Las adherencias intrauterinas: diagnóstico histeroscópica, clasificación, tratamiento, y el resultado reproductivo.

Clasificación	Participación / Grado
Adherencias leves	Adherencias firmes compuestas de endometrio basal producir cavidad uterina parcial o completa oclusión.
Adherencias moderadas	Adherencias fibromuscular que son característicamente de espesor; todavía cubierto con endometrio que puede sangrar cuando se divide; oclusión parcial o total de la cavidad uterina.
Adherencias severas	Compuesta de tejido conjuntivo; carente de cualquier revestimiento endometrial, y propensas a sangrar cuando dividido; oclusión parcial o total de la uterina cavidad.

TABLA 03**Sociedad Europea para la clasificación histeroscópica de las adherencias intrauterinas**

Grado	Adherencias intrauterinas
I	Adherencias delgadas o tenues se rompen fácilmente por histeroscopia. Áreas del cuerno normales.
II	Adherencias firmes singulares que conectan partes separadas de la cavidad uterina. La visualización de ambas trompas ostea posible. No puede ser roto por la vaina histeroscopia.
IIa	Oclusión adherencias sólo en la región de la interna orificio cervical. Cavidad uterina normal superior.
III	Múltiples adherencias firmes que conectan partes separadas de la cavidad uterina. Obliteración unilateral de las zonas ostiales de los tubos.
IIIa	
IIIb	Extensas cicatrices de la pared de la cavidad uterina con amenorrea o hipomenorrea
IV	Combinación de III y IIIa
	Adherencias extensas firmes con aglutinación de las paredes uterinas. Ambas zonas ostiales de trompas ocluidas.

De Wamsteker K. Sociedad Europea de Histeroscopia, clasificación (ESH) de la AIU. 1989

Tabla 04**Clasificación de la Sociedad Americana de Fertilidad**

Alcance de la cavidad involucrado	1/3	1/3-1/2	2/3
Puntuación	1	2	4
Tipo de adherencias	Vaporoso	vaporoso y denso	denso
Puntuación	1	2	4
Patrón menstrual	amenorrea	normal	Hipomenorrea
Puntuación	0	2	4

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. March C. Asherman's síndrome. *Seminars Reprod Med* 2011; 29(2): 83-93.
2. Deans R, Abbott J. Review of intrauterine adhesions. *J Min Invasive Gynecol* 2010; 17: 555-569.
3. Hatasaka H. Clinical management of the uterine factor in infertility, *Clin Obst Gynecol* 2011; 54(4): 696-709.
4. Yu D, Wong Y, et al. Asherman síndrome: one century later. *Fertil Steril* 2008; 89(4): 759-778.
5. Confort A, Alviggi C, et al. The management of Asherman syndrome: a review of literature. *Reproductive Biology Endocrinol* 2013; 11(118):1-11.
6. Garget C, Ye L. Endometrial reconstruction from stem cells. *Fertil Steril* 2012; 98(1): 11-19.
7. Thomson A, Abott J, et al. The management of intrauterine synechiae. *Curr Opin Obst Gynecol* 2009; 21:335-341.
8. Berman J. Intrauterine adhesions. *Seminars Reprod Med* 2008; 26(4): 349-355.
9. Myers E, Hurst B. Comprehensive management of severe Asherman syndrome and amenorrhea. *Fertil Steril* 2011; 97(1): 160-164.
10. Fedele L, Bianchi S, Frontino G. Septums and synechiae: Approaches to surgical correction. *Clin Obst Gynecol* 2006; 49(4): 767-788.
11. Tonguc E, Nafiye T Batioglu S. Intrauterine devoce or estrogen treatment after hysteroscopic uterine septum resection. *Int J Gynecol Obstetrics* 2010; 109:226-229.
12. Kuan Hao T, Li Te L, et al. Comprehensive treatment for infertile women with severe Asherman syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2014 Sep;53(3):372-5.
13. Magos A. Hysteroscopic treatment of Asherman's syndrome. *Reprod Biomed Online* 2002; 4(3):46-51.
14. Salma U, Xue M, Sayed A, Xu D. Efficacy of intrauterine device in the treatment of intrauterine adhesions. *Biomed Res Inter* 2014;4: 1-15.
15. Yang JH, Chen CD, Chen SU, Yang YS, Chen M-J. The influence of the location and extent of intrauterine adhesions on recurrence after hysteroscopic adhesiolysis. *BJOG* 2016;123(4):618-23.
16. Amin TN, Saridogan E, Jurkovic D. Ultrasound and intrauterine adhesions: a novel structured approach to diagnosis and management. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015 Aug;46(2):131-9.
17. Burjoo A, Zhao X, Zou L, Liu X, Lei L, Zhang B, Xu D. The role of preoperative 3D-ultrasound in intraoperative judgement for hysteroscopic adhesiolysis. *Ann Transl Med*. 2020;8(4):55.
18. Dreisler E, Kjer JJ. Asherman's syndrome: current perspectives on diagnosis and management. *Int J Womens Health*. 2019;11:191-198.
19. Khan Z, Goldberg JM. Hysteroscopic Management of Asherman's Syndrome. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018 Feb;25(2):218-228.
20. Salazar CA, Isaacson K, Morris S. A comprehensive review of Asherman's syndrome: causes, symptoms and treatment options. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2017;29(4):249-256.
21. Doroftei B, Dabuleanu AM, Ilie OD, Maftei R, Anton E, Simionescu G, Matei T, Armeanu T. Mini-Review of the New Therapeutic Possibilities in Asherman Syndrome-Where Are We after One Hundred and Twenty-Six Years? *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(9):706.
22. Zheng F, Xin X, He F, Liu J, Cui Y. Meta-analysis on the use of hyaluronic acid gel to prevent intrauterine adhesion after intrauterine operations. *Exp. Ther. Med*. 2020, 19, 2672-2678.

23. Lin X, Wei M, Li TC, Huang Q, Huang D, Zhou F, Zhang S. A comparison of intrauterine balloon, intrauterine contraceptive device and hyaluronic acid gel in the prevention of adhesion reformation following hysteroscopic surgery for Asherman syndrome: a cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170(2):512-6.
24. Tsui KH, Lin LT, Cheng JT, Teng SW, Wang PH. Comprehensive treatment for infertile women with severe Asherman syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2014;53(3):372-5.
25. Azizi R, Aghebati-Maleki L, Nouri M, Marofi F, Negargar S, Yousefi M. Stem cell therapy in Asherman syndrome and thin endometrium: Stem cell- based therapy. *Biomed Pharmacother.* 2018;102:333-343.

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA: SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO E INFERTILIDAD

I. FINALIDAD

- Estandarizar el diagnóstico y manejo del Síndrome de Ovario Poliquístico en infertilidad.

II. OBJETIVO

- Diagnóstico oportuno para elegir el tratamiento más adecuado y efectivo.
- Prevenir complicaciones.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

- Servicio de Medicina Reproductiva del INMP.

IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR

4.1 NOMBRE Y CODIGO CIE 10:

SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO. E28.2

V. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1 DEFINICIÓN:

Trastorno endocrino y metabólico heterogéneo en su presentación clínica, de probable origen genético, influenciado por factores ambientales como la nutrición y la actividad física. Sus principales características son datos de hiperandrogenismo (Hirsutismo, acné) y trastornos menstruales (secundario a disfunción ovulatoria crónica) (1,2)

Se asocia con obesidad generalmente central, y anormalidades metabólicas como resistencia a la insulina.

Tiene un gran impacto en la eficiencia reproductiva debido a la alta frecuencia en la práctica clínica, lo cual nos compromete a realizar un abordaje efectivo para corregir la infertilidad que esta causa. (1,2,3,4)

5.2 ETIOLOGIA:

Es una enfermedad multigénica compleja. (1,2,3,4,5,6,7,8)

Con una etiología central que corresponde a la resistencia a la insulina (23)

5.3 FISIOPATOLOGÍA:

Una interrelación compleja de tres alteraciones centrales que son:

- Disfunción de la foliculogénesis y esteroidogénesis ovárica
- Alteración neuroendocrina que produce hipersecreción de LH
- Alteración metabólica consistente principalmente en insulinoresistencia e hiperinsulinemia.

5.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS:

El SOP es la endocrinopatía femenina más común en edad reproductiva: 5-10%.

Está relacionada a un 20% de infertilidad, es la causa principal de infertilidad anovulatoria, la cual representa sobre el 75% de los casos. (8, 9,10)

5.5 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS:

- Mujeres con infertilidad oligo-ovulatoria,
- Obesidad y/o resistencia a la insulina al inicio de la menarquia.
- Diabetes gestacional o diabetes tipo 1 o 2
- Vínculo en el primer grado
- Mujeres Latinoamericanas
- Mujeres usuarias de drogas antiepilépticas.
- Antecedente de menarquia temprana (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10)

VI. CONSIDERACIONES ESPECIFICAS

6.1 CUADRO CLÍNICO:

Anovulación crónica (80%) con alteraciones menstruales (oligomenorrea (50%), amenorrea (20%), HUA (4-14%), signos de hiperandrogenismo (hirsutismo en 70% y acné en 15-30%, alopecia 6%), obesidad (65-75%), resistencia a la insulina (50-70%) e infertilidad (40%) (4,5,6).

El Hirsutismo está definido como un crecimiento excesivo de pelo (folículos pilosos) en áreas generalmente asociadas con maduración sexual masculinizante localizado en cara, tórax, línea alba, abdomen bajo, glúteos y muslos, valorándose mediante la escala de Ferriman-Gallwey (8,9). La virilización incluye hirsutismo extremo asociado calvicie (temporales), voz masculina, hipertrofia muscular, atrofia de mamas y clitoromegalia (5-6,7,8,9).

6.2 DIAGNÓSTICO: (1,4,5,6,7)

ESHRE/ASRM (Criterios de Rotterdam) 2004 Incluye dos de los siguientes:

- Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico
- Oligovulación o Anovulación (8 o menos ciclos menstruales/año),
- Ovarios poliquístico por ecografía (12 o más folículos antrales de 2 – 9 mm y aumento del volumen del ovario > 10 cm³).

Los Criterios diagnósticos de AE/ PCOS Society:

- Hirsutismo o Hiperandrogenismo
- Disfunción ovárica: Oligo o anovulación u ovarios poliquísticos.
- Exclusión de trastornos relacionados

Androgen Excess Society 2006

- Hiperandrogenismo más uno de los siguientes:
 - o Oligo o anovulación
 - o Ovarios poliquísticos (23)

Considerando siempre la exclusión de otros desórdenes de andrógenos o enfermedades relacionadas, tales como: hiperplasia suprarrenal congénita, tumores secretores de andrógenos, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing, disfunción tiroidea (7,8,9).

6.3 EXÁMENES AUXILIARES: (1,4,5,7,8,9,10)

Los dosajes hormonales de laboratorio y la ecografía ginecológica deberán realizarse en fase folicular temprana.

- Hiperinsulinemia de ayunas, Intolerancia a Hidratos de Carbono e Insulinorresistencia (evaluado con Test de Tolerancia a la Glucosa).
- Aumento de andrógenos: testosterona y androstenediona.
- Disminución de SHBG: aumento de Índice de Andrógenos Libres.
- Aumento de LH y generalmente FSH normal. (>2).
- Aumento de Estradiol.
- Aumento de Prolactina.
- Se consideran cifras indicativas de anovulación cuando la progesterona en la fase lútea media del ciclo es < de 5 ng. Entre el 21 a 28 día del ciclo
- Hormona estimulante de la tiroides. (TSH)
- Prolactina
- B 17-hidroxiprogesterona (hiperplasia adrenal congénita)
- Perfil Lipídico (Colesterol y triglicéridos) (23)
- Ultrasonografía pélvica o endovaginal.
 - Endovaginal: se debe tener ≥ 20 folículos por ovario y / o un volumen ovárico ≥ 10 ml (25)
 - Pélvica: se debe medir el volumen ovárico ≥ 10 ml (22)

6.4 MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA:

El manejo médico inicial en la paciente con infertilidad asociada a SOP está dirigido a corregir algunas alteraciones nutricionales relacionadas con el estilo de vida con el objetivo de restaurar la ovulación, así mismo tenemos opciones para inducir ovulación y lograr gestación (11). El tratamiento se puede dividir en 03 medidas:

TRATAMIENTO GENERAL

TRATAMIENTO ENDOCRINOLÓGICO

TRATAMIENTO DE REPRODUCCIÓN

6.4.1 TRATAMIENTO GENERAL: MEDIDAS GENERALES Y PREVENTIVAS:

- a) Modificación del estilo de vida:** La obesidad está asociado a anovulación, aborto, preeclampsia, DM gestacional y parto pre término.
Aumenta tasa de ovulación espontánea y embarazo la reducción del 5% peso. (12,13). Obeso vs No obeso ovulación OR: 0.44 (0.31-0.61)
Aumento del ejercicio combinado con cambios en la dieta. se ha demostrado que reduce el riesgo de diabetes y anormalidades metabólicas. (25)
- b) Dieta:** Dieta adecuada baja en glúcidos, reducir 500 kcal/día y a fin de que alcance una pérdida de peso del 5% (500-1000 Kcal/día) (7,14). Se debe indicar una dieta de 1,200 a 1,500 kcal/día, considerando requerimientos energéticos individuales, peso corporal y de actividad física.
- c) Ejercicios:** Mínimo 30 minutos por día. Coadyuvante para la pérdida de peso. Mínimo de 150 min/semana actividad física moderada o 75 min/semana de actividad física intensa (22)

- d) **Suplementos nutricionales:** se ha evidenciado en pacientes con síndrome ovario poliquísticos déficit de vitamina D, ácido fólico, ácido ascórbico, selenio, magnesio, zinc y coenzima Q 10, por lo que el suplemento de estos ha beneficiado la función reproductiva (17,18).
- e) **Tratamiento farmacológico para pérdida de peso:** Orlistat, sibutramina (no recomendado)
- f) **Cirugía bariátrica:** no es considerada de primera línea en PCOS asociado a obesidad. Se recomienda en casos de obesidad mórbida de difícil tratamiento nutricional.

6.4.2 TRATAMIENTO ENDOCRINOLÓGICO:

Las alteraciones endocrinas encontradas también deben ser tratadas como parte integral del manejo de fertilidad de pacientes con SOP.

- a) **Resistencia a la insulina:**
 - Metformina 850mg-1700mg / día (28,29)
 - Inositol 1-4gr / día (30,31,32,33)
 - Pioglitazona 15mg/día
- b) **Hiperandrogenismo:**
 - Metformina 1500mg-2000mg / día (28,29)
 - Inositol 1-4gr / día (30,31,32,33)
 - Espironolactona 50-100mg /día
- c) **Otras endocrinopatías asociadas:**
 - Levotiroxina 25-50 ug/día (34)
 - Cabergolina 0.5 mg 2v/ss

6.4.3 TRATAMIENTO DE REPRODUCCIÓN:

TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA:

INDUCCIÓN DE OVULACIÓN: (11,21,22,23)

a) **Inhibidores de la Aromatasa.**

LETROZOL:

Actualmente es el tratamiento de primera línea según las últimas evidencias y guías de Medicina Reproductiva (21,22,23,24).

Al disminuir la concentración de E2 se incrementa la liberación de GnRh aumentando asimismo la de FSH. Aumenta los andrógenos intraovarios y por tanto la sensibilidad a la FSH.

Factores pronóstico de respuesta: Tener en cuenta el IMC, la edad, la reserva ovárica, estado menstrual (amenorrea u oligomenorrea severas empeoran el pronóstico).

Tasa de nacidos vivos de 40 a 50% más alta que con el uso de Citrato de Clomifeno, bajo costo y efectos adversos.

Es mejor que el drilling ovárico en pacientes resistentes al Citrato de Clomifeno. Produce más ciclos monofoliculares en comparación al CC y la FSH.

Dosis: 2.5 a 7 mg/día por 5 días. Iniciar el 2do o 3er día del ciclo.

Protocolo extendido: de 7-10 días.

Monitoreo: Ver guía de Coito Programado.

Gatillar ovulación con hCG 5000 UI/IM si folículo dominante mide > 18 mm.

Eficacia: Tasa Nacido Vivo Acumulado en 3 ciclos: 30% (21).

Realizar de 3 a 6 ciclos.

Efectos adversos: Náuseas, cefalea en menor grado que CC.

Combinación: Se puede asociar FSH 50 – 75UI.

b) Citrato de Clomifeno (CC):

Usar de no contar con Letrozol como tratamiento de primera línea. (22,23)

Administración vía oral con pocos efectos adversos, monitoreo, perfil de uso seguro.

Dosis: Inicio 50mg/día por 5 días. Iniciar entre el 2 al 5 día luego de la regla. Máximo: 150 mg/día. No sobrepasar 750mg por ciclo dado el riesgo de toxicidad.

Monitoreo: Ver guía de Coito Dirigido.

Administrar HCG para gatillar ovulación si folículo dominante es > 18 mm.

Eficacia: Tasa de Nacido Vivo Acumulado en 3 ciclos: 20%. (21).

Duración del Tratamiento: Realizar de 3 a 6 ciclos.

Efectos adversos: Bochornos, cefalea, disturbios visuales, embarazo múltiple menor del 10%, SHO raro, 20-25% refractario al tratamiento.

Combinación: No evidencia de mejoría significativa agregando metformina o dexametasona o el inhibidor de la aromatasa.

FARMACOS SENSIBILIZADORES DE LA INSULINA

a) Metformina:

Mejoría en ovulación es similar a la reducción de peso corporal.

No debe usarse como fármaco de primera línea para la inducción de la ovulación.

Debe utilizarse en pacientes con PCOS que presentan resistencia a la insulina confirmada o en aquellos con IMC >30 o en algunos pacientes con PCOS resistente al CC. Su administración no produce pérdida gestacional temprana.

Dosis: 500-1500 mg/día, administrar de manera constante.

Se recomienda iniciar con 850 mg/ día e ir incrementando semanal

TRATAMIENTO DE SEGUNDA LINEA (21,22,23)

a) Gonadotropinas (27)

Estimulación con FSH, protocolo estándar: 150UI/día, protocolo dosis baja: 37.5 – 75 UI/día. Indicado si inducción de ovulación no ocurre con Letrozol o Citrato de Clomifeno.

Regímenes:

- Régimen Step –Up: aumenta dosis si no se observa 01 folículo a la semana. FSH se mantiene. Régimen extendido: 7-14 días. Step up régimen es más seguro en desarrollo monofolicular.
- Régimen Step – down: Dosis de Carga con reducción gradual, eficacia similar en ambos. Reducir dosis de 100 a 50%.

Monitoreo: Si hay varios folículos >10mm riesgo de SHO.

Cancelar ciclo si folículo es >16mm >3 folículos > 12 mm.

Estradiol es >2500 con más de 2 folículos>14mm,

Más de 3 o 4 folículos>10mm o hasta 3 folículos>14m.

Ciclo monofolicular: 1 folículo>16mm y el resto <12mm. (ideal desarrollo monofolicular)

Eficacia: Tasa de embarazo 20%, ovulación 70%, embarazo múltiple<6% y SHO <1%.

Actualmente se suele asociar el uso de FSH con Letrozol o CC con lo cual se logra disminuir la cantidad de ampollas de FSH utilizadas y se obtiene mayor cantidad de ciclos monofoliculares disminuyendo el riesgo de embarazo múltiple y de síndrome de hiperestimulación ovárica.

b) Drilling Ovárico:

Las punciones de la corteza ovárica (Drilling) no han demostrado ser mejor que el uso de Letrozol o FSH, no estando exenta de riesgos como toda cirugía. Solo se recomienda realizar como parte de una cirugía laparoscópica por otra indicación como en obstrucción tubaria concomitante o de acuerdo a criterio médico. (7,22,23,25)

Indicaciones:

- Resistencia a citrato de clomifeno.
- Se va realizar laparoscopia por otros motivos.
- Efectos adversos a ACO, MTF, CC.
- Falla a gonadotropinas.
- SHO con clomifeno o gonadotropinas.
- Edad < 35 años.
- LH > 10 ó LH/FSH > 2

Eficacia: Tasa de ovulación:80-90%, tasa de embarazo: 60-70%.

TRATAMIENTO DE TERCERA LINEA

a) Técnicas de Reproducción Asistida:

Fecundación in vitro:

Usado cuando fallan los tratamientos de baja complejidad aun con el uso de FSH o que presenten daño asociado ovárico, endometriosis severa, se asocie factor masculino, factor tubario parcial, etc. (7,22,23,25)

Indicaciones:

- Falla de citrato de clomifeno, gonadotropinas.
- Falla a tratamientos de baja complejidad como coito dirigido o inseminación intrauterina.
- Falla de drilling ovárico

- Factores asociados: tubárico, masculino.
 - Edad > 38 años.
 - Tiempo de infertilidad prolongado (>5 años).
- Eficacia:* Menor cancelación y duración, más cantidad de ovocitos aspirados.

6.4.4 CRITERIOS DE ALTA: Deseo genésico resuelto.

6.4.5 PRONÓSTICO: Favorable

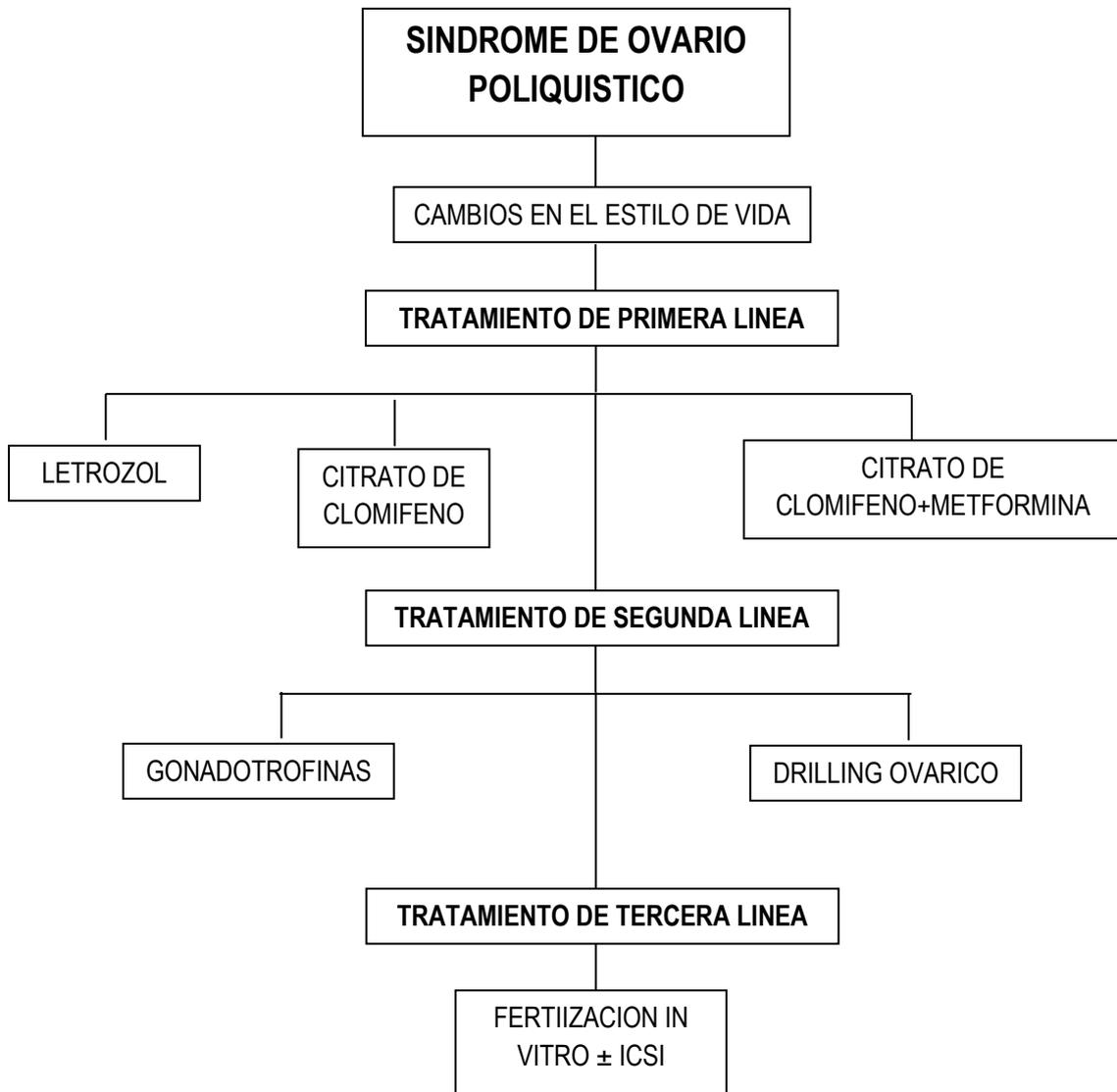
6.5 COMPLICACIONES: (26)

- Sobrepeso y Obesidad
- Enfermedad cardiovascular
- HTA
- Dislipidemia
- Resistencia a la Insulina
- Diabetes Mellitus tipo 2
- Las tasas de aborto: 30 a 50%.
- Hiperplasia endometrial; Los ciclos anovulatorios con exposición constante a E2:
Riesgo de CA de Endometrio
- Síndrome metabólico
- Apnea del sueño (15,16,18,20)

6.6 CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRAREFERENCIA:

No aplica.

VII. FLUXOGRAMA



VIII. ANEXOS

GRAFICA N° 01: RESUMEN DE MANEJO DE SOP E INFERTILIDAD

1ERA LINEA		LETROZOL*	CITRATO DE CLOMIFENO	CC+METFORMINA
GONADOTROPINAS*		Inicio: 2-5 día regla, 2.5-5mg/día, duración 5 días Tasa ovulación: 80% Tasa emb. ciclo: 20% Misso M et al. Human Reproduction 2012 Casper R et al. Clin Obst Gynecol 2011	Inicio: 2-5 día regla, 50mg/día (max 150mg), duración 5 días Tasa ovulación: 80% Tasa emb. ciclo: 22% Tasa embarazo 6 ciclos: 50-60% De Silva et al. Human Reproduction 2017	Dosis: 500-1500mg/día Tasa ovulación: 60% Tasa emb. ciclo: 31% Tasa nacido vivo: 27% Legro C et al. NEJM 2007 ASRM. Fertil Steril 2017 ROCG. 2017
	2DA LINEA			
GONADOTROPINAS	DRILLING OVÁRICO	OTROS		
Protocolo dosis bajas: 50UI FSH, Step-up. Tasa ovulación: 70% Tasa emb. ciclo: 20% Aubuchon M et al. Clin Obst Gynecol 2011 Thessaloniki ESHRE/ASRM. Fertil Steril 2008	Tasa ovulación: 80-90% Tasa emb. : 60% Farquahr C. Best Pract Obst Gynecol 2004	DEXAMETASONA INOSITOL BROMOCRIPTINA Palomba S et al. Curr Opin Obst Gynecol 2009		
	<ul style="list-style-type: none"> - Resistencia a CC. - Manejo de hiperandrogenismo e irregularidad menstrual. - LH muy elevado. - No tolera medicación. 			
3RA LINEA				
Thessaloniki ESHRE/ASRM. Fertil Steril 2008 SOGC. JOGC 2010 NEZG. J New Zealand 2013	TERAPIA DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA DE ALTA COMPLEJIDAD	<ul style="list-style-type: none"> - Falla de citrato de clomifeno, gonadotropinas, - Falla de drilling ovárico - Factor asociado: tubárico, masculino. Eficacia: Mayor cancelación y duración, más cantidad de ovocitos aspirados. Lin K. Clin Obst Gynecol 2007		

GRAFICA N° 02: ESCALA DE FERRIMAN-GALLWEY

	1	2	3	4		1	2	3	4
Bigote					Abdomen alto				
Barba					Abdomen bajo				
Pecho					Muslos				
Espalda superior					Brazos				
Espalda inferior									

- El resultado de la suma de puntos que resulte <10 se considera constitucional, Entre 8 y 11 se considera hirsutismo leve, Hasta 19 moderado. Un índice igual o superior a 20 grave

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Sirmans S. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clinical Epidemiology* 2014;18(6):1-13.
2. Rosenfield RL. Clinical review: Identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:787-792.
3. Joffe H, Taylor AE. Polycystic ovarian syndrome--relationship to epilepsy and antiepileptic drug therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:2946-2952.
4. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF; Androgen Excess Society. Positions Statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(11):4237-4245.
5. Claman P, Graves GR, Kredentser JV, Sagle MA, Tan S, Tummon I, Fluker M. SOGC Clinical practice guidelines. Hirsutism: evaluation and treatment. *J Obstet Gynecol Can* 2002;24(1):62-73, 77-79.
6. Futterweit W. Clinical evaluation of androgen excess. In: Azziz R, Nestler JE, Dewailly D. *Androgen excess disorders in women*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, USA, 1997. Ch. 60:pag. 625-633.
7. Thessaloniki ESHRE/ASRM sponsored PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 2008; 89(3):505-520.
8. Moran C, Tena G, Moran S, Ruiz P, Reyna R, Duque X. Prevalence of polycystic ovary syndrome and related disorders in Mexican women. *Gynecol Obstet Invest* 2010;69:274-280.
9. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazemby J, Stephens KC, Taylor K, Boots LR. Androgen Excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(2):453-462
10. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Long-term consequences of polycystic ovary syndrome. London (UK): Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); 2007. 11 p. (Green-top guideline; No.33).
11. Vause TD, Cheung AP, Sierra S, Claman P, Graham J, Guillemin JA, Lapensee L, Steward S, Wong BC. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Can* 2010;32(5):495-502.
12. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1992;36:105-111.
13. Moran C, Azziz R, Weintrob N, Witchel S, Rohmer V, et al. Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(9): 3451- 3456.
14. Pfeifer SM, Kives S. Síndrome de ovario poliquistico en la adolescente. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2009;36:129-152.
16. Blank SK, McCartney CR, Marshall JC. The Origins and sequelae of abnormal neuroendocrine function in polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction Update* 2006;12(4):351-361.
17. Verdoia M, Schaffer A, Sartori C, et al. Vitamin D deficiency is independently associated with the extent of coronary artery disease. *Eur J. Clin. Investig.* 2016;44: 634-642.
18. Blanco S. The use of coenzyme Q10 and DHEA during IUI and IVF cycles in patients with decreased ovarian reserve. *Gynecological endocrinology* 2016;82:1-4.

19. Heimark D, McAllister J, Larner J. Decreased myo-inositol to chiro- inositol (m/c) ratios and increased m/c epimerase activity in pcos theca cells demonstrate increased insulin sensitivity compared to controls. *Endocr J* 2012; 61: 111-117
20. Domecq JP, Prutsky G, Mullan RJ, et al. Adverse effects of the common treatments for polycystic ovary syndrome:a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;98(12):4646-54.
21. Franik S, Eltrop S, Kremer Jam, Farquhar C. Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* .2018.
22. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. NHMRC Centre for Research Excellence in PCOS and the Australian PCOS Alliance. Melbourne Australia 2018.2018
23. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Polycystic ovary syndrome. Washington (DC): 2018 (ACOG practice bulletin).
24. Legro R et al, for the NICHD Reproductive Medicine Network. Letrozole versus Clomiphene for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* 2014;371:119-29.
25. M.F. Costello et al, on behalf of the International PCOS Network. Evidence summaries and recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome: assessment and treatment of infertility. *Human Reproduction Open* 2019, pp. 1–24.
26. Temeka Z, Nikhil J, Lizneva D, Azziz R. Polycystic Ovarian Syndrome: Long-Term Health Consequences. *Seminars in Reproductive Medicine* 2017; 35(3):128-132.
27. Weiss NS, Kostova E, Nahuis M, Mol BWJ, van der Veen F, van Wely M. Gonadotrophins for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 1. Art. No.: CD010290.
28. Wang YW, He SJ, Feng X, Cheng J, Luo YT, Tian L, Huang Q. Metformin: a review of its potential indications. *Drug Des Devel Ther.* 2017; 11: 2421-2429.
29. Macut D, Bjekić-Macut J, Rahelić D, Doknić M. Insulin and the polycystic ovary syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;130:163-170.
30. Pundir J, Psaroudakis D, Savnur P, Bhide P, Sabatini L, Teede H, Coomarasamy A, Thangaratinam S. Inositol treatment of anovulation in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. *BJOG.* 2018;125(3):299-308.
31. Laganà AS, Rossetti P, Sapia F, Chiofalo B, Buscema M, Valenti G, Rapisarda AMC, Vitale SG. Evidence-Based and Patient-Oriented Inositol Treatment in Polycystic Ovary Syndrome: Changing the Perspective of the Disease. *Int J Endocrinol Metab.* 2017;15(1):e43695.
32. Cappelli V, Musacchio MC, Bulfoni A, Morgante G, De Leo V. Natural molecules for the therapy of hyperandrogenism and metabolic disorders in PCOS. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(2 Suppl):15-29.
33. Sortino MA, Salomone S, Carruba MO, Drago F. Polycystic Ovary Syndrome: Insights into the Therapeutic Approach with Inositols. *Front Pharmacol.* 2017;8:341.
34. Kowalczyk K, Franik G, Kowalczyk D, Pluta D, Blukacz Ł, Madej P. Thyroid disorders in polycystic ovary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(2):346-360.

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA: MANEJO DE ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD

I. FINALIDAD

- Estandarizar el diagnóstico y manejo de la Endometriosis en la pareja con Infertilidad.

II. OBJETIVO

- Identificar oportunamente a las pacientes con Endometriosis.
- Identificar las pacientes que se beneficiarán con tratamiento médico de las que se beneficiarán de tratamiento quirúrgico.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

- Servicio de Medicina Reproductiva del INMP.

IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR

4.1 NOMBRE Y CODIGO: ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD (CIE 10: N80)

V. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1 DEFINICIÓN:

Presencia de tejido endometrial ectópico con una estructura histológica y una función idéntica a la de la mucosa uterina. El cual induce una reacción crónica e inflamatoria. (1-3)

Clasificación: tipos clínicos y patologías distintas:

- Endometriosis interna: Adeniosis se refiere a la invasión del miometrio por tejido endometrial.
- Endometriosis Externa, en la cual se encuentran afectados tejido extrauterino; se distinguen: Endometriosis peritoneal superficial, quistes endometriósicos ováricos (endometriomas) y endometriosis pélvica profunda (nódulos endometriósicos retroperitoneales). (4)

Etapas: La clasificación en etapas depende de ciertos factores. Estos incluyen el número, tamaño y lugar de los implantes. La etapa también depende del grado de las adhesiones y de si otros órganos pélvicos están afectados. Es posible que el dolor que usted sienta no sea indicativo de la severidad de su enfermedad. Aún cuando la endometriosis es leve, esta puede causar mucho dolor.

- Estadio I (Mínima): Implantes superficiales, principalmente en el ovario. Adherencias delgadas.
- Estadioll (Leve): Implantes superficiales en el revestimiento pélvico y el ovario.
- Estadio III (Moderada): Implantes profundos en el revestimiento pélvico y el ovario. Adherencias densas y firmes.
- Estadio IV (Severo): Implantes profundos en los ovarios y el revestimiento pélvico. Adherencias densas en los ovarios, trompas, e intestinos. Fondo de saco Douglas obliterado. Endometriomas. (5)

5.2 ETIOLOGIA:

- Teoría de Meick tejido endometrial por fuera de la cavidad uterina a expensas de los conductos de Muller.
- Teoría de Sampson Menstruación retrograda.
- Teoría de Meyer Metaplasia Celomica.
- Teoría de la Inducción.
- Teoría de las células progenitoras de la medula ósea
- Teoría de las metástasis linfáticas o hematógenas. (6-7)

5.3 FISIOPATOLOGÍA:

- Anatomía pélvica distorsionada:** Las adherencias pélvicas pueden ocasionar: Alteración en la liberación de ovocitos, inhibición de su captura, alteración en su transporte, disminución de ovocitos y ovulación en endometriomas, déficit de fase lútea.
- Función peritoneal alterada:** Mayor volumen de fluido peritoneal, Concentraciones aumentadas en LP de prostaglandinas, proteasas y citoquinas inflamatorias (IL-1, IL-6, FNT) y angiogénicas (IL-8 y VEGF), Inflamación sistémica, Inhibición en la captura del óvulo, Daña el ovocito, esperma y embrión.
- Anomalías ovulatorias y endocrinas:** Síndrome del folículo luteinizado no roto, disfunción de la fase lútea, crecimiento folicular prematuro y anormal, fase folicular prolongada con posibles niveles de E₂ alto en suero y niveles de P₄ ↓ durante la fase lútea.
- Transporte tubárico anormal:** Transporte afectado por inflamación y disminución de motilidad. Disminución de contracciones miometriales.
- Alteraciones endometriales:** Produce inflamación del endometrio. Disminución de la concentración de genes HOXA10 – disminución de receptividad. Niveles elevados de aromatasa en tejido endometrial. Resistencia a progesterona y disminución de receptores. Aumento de MMPs. Disminución de ab integrina. Anticuerpos de tipo IgG e IgA y linfocitos aumentados en el endometrio. Alteración en la receptividad endometrial y la implantación del embrión.
- Alteración de la implantación:** Embriones con desarrollo lento. Óvulos donados de mujeres libres de la enfermedad en pacientes con endometriosis presentan adecuada implantación endometrial, ocurriendo lo contrario en mujeres sanas que reciben óvulos de pacientes con endometriosis. (2)

5.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS:

- Es variable, como promedio se presenta una cada 200 a 600 gestaciones.
- En 7 a 15% de mujeres en edad fértil.
- Las mujeres con infertilidad presentan 6 a 8 veces más probabilidad de presentar endometriosis.
- En infertilidad, afecta el 10-15% mujeres en edad reproductiva. El 25 – 50% de las mujeres con infertilidad tienen endometriosis y el 30 – 50% de las mujeres con endometriosis son infértiles. Se ha evidenciado una tasa de fecundidad mensual que baja de 15-20% a 2-10%.

- Según estudios la probabilidad de embarazo a 3 años es menor comparado con otras patologías ginecológicas:
 - o Endometriosis leve: 36%.
 - o Infertilidad inexplicada: 55%.
 - o En mujeres sometidas a laparoscopia por infertilidad el 9 – 50% tienen como hallazgo endometriosis.
- En el Perú un estudio en 2011 (21), una muestra obtenida desde 2005 al 2009, se encontraron 394 pacientes con endometriosis diagnosticada por laparoscopia. El grupo etario más afectado se presentó entre los 35 y 39 años. Los síntomas fueron infertilidad (42,9%), dolor pélvico (14,3%), tumoración pélvica (4,1%), ginecorragia (2%) y dolor abdominal (2%). Fueron más frecuentes los estadios I (46%) y II (26%). No se logró relacionar infertilidad y localización de las lesiones.

5.5 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS:

Edad: 20 – 45 años

Es estrógeno dependiente mejorando los síntomas tras la menopausia y durante la gestación.

Historia familiar (5 – 8 veces en familiares de primer grado; mutaciones cromosoma 10 y 20).

Alcohol y cigarrillos.

Exposición prolongada a estrógenos.

Menarquia precoz y menopausia tardía.

Raza caucásica. (4-7).

VI. CONSIDERACIONES ESPECIFICAS

6.1 CUADRO CLÍNICO:

Establecer el diagnóstico basándose solo en los síntomas puede ser difícil porque la presentación es variable y hay condiciones que se sobreponen tales como enfermedad pélvica inflamatoria o síndrome de colon irritable. Como resultado de esta situación hay frecuentemente una demora entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico definitivo de endometriosis.

- Historia Clínica:
 - Infertilidad.
 - Dolor pélvico.
 - Dismenorrea.
 - Dispareunia.
 - Hemorragia Uterina Anormal.
- Examen físico: Los hallazgos dependen de la gravedad y localización.
 - Nódulos, profundamente infiltrados son más confiablemente detectados cuando examen clínico es realizado durante la menstruación.
 - Dolor fondo de saco posterior.
 - Engrosamiento parametrial.
 - Masas anexiales.
 - Retroversión o fijación uterina.
 - Lesiones cutáneas, vaginales, umbilicales, perineales. (1)

6.2 DIAGNÓSTICO Y EXAMENES AUXILIARES:

- 1) **Ca. 125 serico:** Pueden estar elevados en endometriosis. Sin embargo comparado a la laparoscopia, la medición serica de los valores del Ca. 125 no tienen valor como una herramienta diagnostica.
- 2) **Ultrasonido:** Comparado a la laparoscopia, el ultrasonido transvaginal (TVS) no tiene valor en diagnosticar endometriosis peritoneal, pero es una herramienta útil tanto para hacer como descartar el diagnostico de endometriomas ováricos. TVS podría tener un papel en el diagnóstico de la enfermedad que compromete la vejiga o el recto.
- 3) **Laparoscopia:** Es el método diagnostico óptimo; y depende de la capacidad del cirujano en identificar las lesiones. Un diagnóstico definitivo de endometriosis, inspección visual de la pelvis por laparoscopia es el “gold standard” de la investigación, a menos que la enfermedad sea visible en la vagina u otro lugar.

Los implantes pueden tomar las siguientes apariencias:

- Peritoneo amarronado, descolorido.
 - Equimosis peritoneal superficial.
 - Nódulos superficiales rojizos elevados.
 - Nódulos invasores azul-rojizos.
 - Nódulos fibroticos blanquecinos.
 - Ampollas translucidas elevadas brillantes.
 - Peritoneo opacificado, blanco en parches.
 - Quistes de ovario azulados o rojizos.
 - Adherencias laxas.
- 4) **Histología:** Histología positiva confirma el diagnostico de endometriosis, histología negativa no la descarta. Si la histología debería ser obtenida si solo hay enfermedad peritoneal es controversial; inspección visual es usualmente adecuado pero la confirmación histológica de al menos una lesión es lo ideal. En casos de endometrioma ovárico (>3cm de diámetro), y en enfermedad profundamente infiltrada, la histología debe de ser obtenida para identificar endometriosis y excluir instancias raras de malignidad.

6.3 MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA:

6.3.1 MEDIDAS GENERALES:

El Manejo es individualizado y está basado en:

- Edad de la paciente
- Duración de infertilidad
- Estadío de enfermedad
- Presencia de enfermedad o factor asociado.

6.3.2 TERAPEUTICA: MANEJO DE ENDOMETRIOSIS EN INFERTILIDAD

1) MANEJO DEL DOLOR:

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son el tratamiento de primera línea usado más comúnmente para la endometriosis.

No hay evidencia de si cualquier AINE individual es más eficaz que otra. Como se muestra en otras revisiones Cochrane, las mujeres que toman AINE deben ser conscientes de la posibilidad de que estos medicamentos pueden causar efectos no deseados. (8)

Levedol fármaco que se basa en N-acetilcisteína, Ácido alfa-lipoico, Bromelina y Zinc. La N-acetilcisteína reduce inflamación al provocar la disminución de la proliferación de las células endometriales. El Acido Alfa-lipóico, disminuye la adherencia de tejidos peritoneales, la bromelina reduce el estado inflamatorio.

2) MANEJO MEDICO HORMONAL

El uso de medicamentos de tipo hormonal como ACO, progestinas, danazol y GnRH. No tienen beneficio para el manejo de infertilidad por inhibir la ovulación y producen demora en la concepción. Según una revisión Cochrane (4) el uso de estos medicamentos no aumenta de manera significativa la tasa de embarazo (OR: 0.97, 0.68-1.34). Todos los medicamentos evaluados no muestran diferencia significativa. Por lo tanto no hay beneficio en el uso de supresores de la ovulación en mujeres infértiles con endometriosis (1,2,9).

El dienogest es un progestágeno con una afinidad moderada por los receptores de progesterona, sin efectos sobre los receptores para glucocorticoides, mineralocorticoides o estrógenos. Se postula que el dienogest ejerce sus efectos en mujeres con endometriosis al desencadenar un ambiente de baja acción estrogénica y alta actividad progestacional, con transformación inicial del tejido endometrial ectópico en decidua y posterior atrofia de las lesiones durante la terapia continua. (10-11).

El manejo médico hormonal no ha demostrado mejorar las tasas de embarazo en pacientes con endometriosis asociado a infertilidad por lo que no se recomienda.

3) MANEJO QUIRURGICO

El objetivo del tratamiento quirúrgico está centrado en el manejo de dolor y fertilidad. Se basa en los siguientes fundamentos:

- Restaurar anatomía pélvica.
- Remover implantes y endometriomas.
- Mejorar el dolor.
- Fertilidad.

A. MANEJO SEGÚN ESTADÍOS:

ESTADIOS TEMPRANOS: (ESTADIO I y II)

En estadios tempranos (I y II), existen 2 grandes estudios randomizados que evalúan el pronóstico de embarazo en pacientes con endometriosis e infertilidad sometidas a laparoscopia. En el estudio de Marcoux (N=341) (13), la tasa de

fertilidad en pacientes con laparoscopia diagnóstica fue de 17.7% comparado a laparoscopia quirúrgica de 30.7%. La tasa de fecundidad en laparoscopia diagnóstica fue de 2.4 y quirúrgica 4.7. Ambos resultados tuvieron diferencia significativa. En el estudio del Grupo Italiano (N=101) (14), la tasa de fertilidad en el grupo de laparoscopia diagnóstica fue 22.2% comparado a laparoscopia quirúrgica 19.6%, no hubo diferencia significativa. Una revisión Cochrane (7), que sintetiza ambos estudios, reportó una tasa más alta en laparoscopia quirúrgica de nacidos vivos y embarazo evolutivo comparado a diagnóstica (OR 1.94, 95% IC 1.20 a 3.16). La tasa de embarazo clínico fue más alto (OR 1.89, 95% IC 1.25 a 2.86). Por lo tanto, en mujeres infértiles con Endometriosis I-II, debería realizarse laparoscopia qx en vez de diagnóstica para aumentar tasa de embarazo. Debe considerarse vaporización con láser CO2 en vez de monopolar, ya que también es asociado a más tasas de embarazo (1-3).

ESTADIOS AVANZADOS: (ESTADIO III y IV)

En mujeres con endometriosis Moderada-severo, no hay estudios controlados. Recomendaciones son basadas en estudios cohorte: moderada (57-69%), severo (52-68%). La evidencia de realizar cirugía para aumentar la tasa de embarazo es limitada.

Sin embargo, en mujeres infértiles con Endometriosis III-IV, se puede considerar la laparoscopia en vez de manejo expectante para incrementar la tasa de embarazo.(1-3)

B. MANEJO DEL ENDOMETRIOMA:

El tratamiento quirúrgico del endometrioma asociado a infertilidad acarrea controversia. Los beneficios de su tratamiento quirúrgico radican en disminuir su riesgo de ruptura, facilidad de aspiración folicular en tratamientos de alta complejidad, detección de malignidad en caso se presente como masa anexial compleja y el probable aumento de la tasa de embarazo. Las desventajas son el trauma quirúrgico, las complicaciones quirúrgicas potenciales por ser un procedimiento invasivo, la posible disminución de la reserva ovárica y la poca evidencia en la mejoría de tasa de embarazo en FIV. En una revisión Cochrane (N= 153) (15), que sintetiza 02 estudios randomizados, se evidenció que la tasa de embarazo de quistectomía vs ablación fue de OR: 5.21 (2.04-13.29), se encontró también una menor tasa de recurrencia de dolor OR: 0.10 (0.02-0.56), dismenorrea OR: 0.15 (0.06-0.38), dispareumia OR: 0.08 (0.01-0.51) y una menor tasa de reoperación OR:0.21 (0.05-0.79); por lo que se recomienda la terapia excisional (quistectomía) en vez de ablación del endometrioma. Sin embargo, cuanto a pronóstico de embarazo en pacientes infértiles con endometrioma, se realizó una revisión sistemática Cochrane (16) (N= 312), que sintetiza 04 estudios randomizados, se concluyó que la cirugía del endometrioma vs manejo expectante no evidenció un beneficio para tasa de embarazo clínico, por lo que no hubo un beneficio reproductivo en los 4 estudios. Como conclusión, en mujeres con endometriomas, debe realizarse quistectomía en vez de drenaje o coagulación de la cápsula, para incrementar la tasa de embarazos. Debe orientarse a la paciente acerca del riesgo de disminuir la reserva ovárica. Tomar en consideración cirugías

ováricas previas. El tratamiento quirúrgico del endometrioma para mejorar la embarazo es controversial, por lo que no es recomendable de manera rutinaria (1-3).

Indicaciones quirúrgicas de endometrioma:

- Manejo del dolor.
- Prevenir ruptura y torsión
- Excluir malignidad.
- Prevenir síntomas.
- Prevenir crecimiento, formación.
- Ovarios inaccesibles FIV.

AHM: Endometriomas ováricos afectan a una proporción sustancial de mujeres en edad reproductiva que pueden tener un riesgo potencial de la reserva ovárica disminuida (DOR) después de la cistectomía ovárica; las pacientes cuyas concentraciones de AMH fueron $<1,1$ ng / ml antes de la cirugía y de 3 o 6 meses después de la cirugía fueron clasificados en grupos adversos pre y post-quirúrgicos DOR (Ador), respectivamente. nuestros datos sugieren que las concentraciones de reserva ovárica disminuida, por lo tanto la AMH en suero pre-quirúrgicas y cistectomía bilateral son factores importantes para el riesgo DOR después de la cirugía. (12)

C. MANEJO PRE Y POST QUIRÚRGICO COADYUVANTE:

Se ha estudiado el manejo pre y post quirúrgico coadyuvante se plantea para mejorar el pronóstico del tratamiento quirúrgico en cuanto a disminuir la cantidad de enfermedad. La terapia pre operatoria reduce la severidad de enfermedad antes de la cirugía, la terapia post operatoria aumenta la reabsorción de depósitos residuales y recurrencia de enfermedad. Sin embargo ambos tratamientos no han mejorado la tasa de embarazo. Una revisión Cochrane (N=332) (18) de 02 estudios en tratamiento pre quirúrgico y 14 estudios post quirúrgico, no hubo diferencia en cuanto a dolor, recurrencia y tasa de embarazo RR: 0.84 (0.59-1.18), concluyendo que no existe evidencia en cuanto a fertilidad. En conclusión, en mujeres infértiles con Endometriosis, no se recomienda tratamiento hormonal pre quirúrgico para mejorar tasa de embarazo. En mujeres infértiles con Endometriosis, no se debería prescribir tratamiento hormonal post quirúrgico para mejorar la tasa de embarazo. (1-3)

4) TERAPIA REPRODUCCION ASISTIDA

A. BAJA COMPLEJIDAD:

Existen múltiple estudios en endometriosis leve, se ha encontrado aumento en tasa de embarazos, sin embargo existe ausencia de datos para pacientes con enfermedad avanzada. La **tasa de fecundidad más alta cuando se combina Gonadotropinas + IIU**. Asimismo el citrato de clomifeno y letrozol tienes eficacia similar. Se debe realizar inseminación intrauterina más estimulación controlada hasta 3-4 ciclos. **Se sugiere que la EO/IIU puede ser una opción de tratamiento viable para las mujeres con diagnóstico de endometriosis en estadios I o II**

(2). Por lo tanto, En mujeres infértiles con Endometriosis I-II, debe realizarse EOC+IIU en vez de manejo expectante; en mujeres infértiles con Endometriosis I-II, debe realizarse EOC+IIU en vez IIU sola y también dentro de 6 meses de posterior al tratamiento quirúrgico. (1-3).

B. ALTA COMPLEJIDAD:

Las técnicas de reproducción asistida de alta complejidad son el tratamiento más efectivo para el manejo de fertilidad en pacientes con endometriosis. En EEUU en el año 2009, se realizó 5600 ciclos, de los cuales 39% se debió a endometriosis, obteniéndose el 25% (1400) nacidos vivos. Siendo esta tasa de embarazo más baja que pacientes con factor tubárico. En un revisión sistemática (19), se encontró una disminución significativa en la tasa de fertilización, implantación y número de ovocitos recuperados. En Endometriosis I/II vs Factor tubárico: la tasa de embarazo fue menor (OR 0,56, IC 95%, 0,44 a 0,70), en Endometriosis III/IV vs Factor tubárico también fue menor (OR, 0,60, IC 95%, 0,42 a 0,87). **Se recomienda el uso de técnicas de reproducción asistida de alta complejidad si paciente presenta Endometriosis grado III-IV que no presenta embarazo luego del tratamiento quirúrgico, si función tubárica o masculina está alterada (múltiples factores) u otros tratamientos han fallado (EOC+IIU).** La estimulación ovárica con gonadotropina para IV/ICSI no fue asociado con riesgo de recurrencia de la enfermedad. En mujeres con endometrioma, debe usarse antibiótico profilaxis luego de aspiración folicular. (1-3)

- **Manejo médico pre-tratamiento FIV.**

Se ha estudiado el uso de análogos de GnRh previo a ciclos FIV, debido a que mejora la calidad ovocitaria y la receptividad endometrial. En una revisión Cochrane (N=228) (20), se encontró que el uso previo a ciclos FIV incrementó la tasa de embarazo OR 4.28, 95% CI 2.00 - 9.15, y la tasa de nacido vivo OR 9.19, 95% CI 1.08 - 78.22. Por lo que, **puede prescribirse análogos GnRH por 3 a 6 meses previa al tratamiento con ART alta complejidad para mejorar tasas de embarazo.** (1-3)

TABLA N° 01: USO DE ANÁLOGOS DE GnRH PREVIO A FIV

ESTUDIOS RELACIONADOS	ANALOGOS DE GnRH PRE FIV
ESHRE. Guideline on the management of women with endometriosis. 2014 (1)	Los médicos pueden recetar agonistas de GnRH por un período de 3 a 6 meses antes del tratamiento con ART para mejorar las tasas de embarazo clínico en mujeres infértiles con endometriosis.
ASRM. Endometriosis and infertility: a committee opinion. 2012 (2)	Administración de agonistas de GnRH por un período de 3 - 6 meses antes de la FIV o ICSI en mujeres con endometriosis aumenta las probabilidades de embarazo clínico.
SOGC. Endometriosis: diagnosis and management 2011 (3)	Si una paciente con diagnóstico de endometriosis va a someterse a FIV, el uso de agonistas de GnRH con hormonoterapia (addback) durante 3 a 6 meses antes del FIV se asocia con una mejor tasa de embarazo.

- **Vitamina D como pretratamiento FIV:**

Habría una asociación entre la vitamina D y la fertilidad femenina. Se supone que una alta concentración de calciferol puede estar relacionada con una eliminación alterada de las células endometriales que pasan a la cavidad peritoneal, esto explicaría la patogenia de la endometriosis y su asociación con el resultado del FIV. No hay suficiente evidencia al respecto, además no se ha establecido el valor mínimo óptimo para la función reproductiva y la fertilidad (sería <20 ng/mL). En el varón infértil el déficit de vitamina D estaría relacionado con oligo astenozoospermia. El dar vitamina D en pacientes con déficit de la misma para mejorar el resultado en FIV es aun controversial. (22,23,24)

TABLA N° 02: ESTUDIOS DE VITAMINA “D” PREVIO A FIV

ESTUDIOS RELACIONADOS	VITAMINA D PREVIO FIV
Vitamin D and aspects of female fertility. HORMONES 2017 (22)	La vitamina D estaría asociada con la patogenia y la prevención de la endometriosis. El dar vitamina D en pacientes con déficit de la misma para mejorar el resultado en FIV es aun controversial.
El papel de la vitamina D en el tratamiento de la fertilidad deteriorada. Neuro Endocrinol Lett. 2013; 34(8): 756-62. Revisión. (23)	La deficiencia de vitamina definida como la concentración de 25-hidroxicalciferol <20 ng / ml se observa en pacientes con infertilidad. No se observaron diferencias significativas en la respuesta a la estimulación de la ovulación, el número y la calidad de los embriones asociado a déficit de vitamina D. Aparentemente contribuye en la implantación adecuada y la preferencia inmunológica local del embrión..
Roles de la vitamina D en sistemas reproductivos y tecnología de reproducción asistida. Chen Y, Zhi X. Endocrinología. 2020 (24)	vitamina D está involucrada en muchos procesos fisiológicos reproductivos, incluyendo la esteroidogénesis, espermatogénesis, y reacción acrosómica. La deficiencia de vitamina D es altamente prevalente en mujeres infértiles. Niveles adecuados estar asociado con mayores tasas de fertilización, pero no con una mayor posibilidad de embarazo o nacimiento vivo.

- **Manejo quirúrgico Endometrioma en ciclos FIV.**

En una revisión sistemática Cochrane (17) (N= 312), que sintetiza 04 estudios randomizados, se concluyó que la cirugía del endometrioma vs manejo expectante no evidenció un beneficio para tasa de embarazo clínico, por lo que no hubo un beneficio reproductivo en los 4 estudios. La quistectomía no mostró beneficio en pacientes con tratamiento alta complejidad. Por lo que se recomienda a pacientes infértiles con endometrioma > 3cm, no hay evidencia que demuestre que

quistectomía mejora el resultado de TRA alta complejidad, por lo que debe ofrecerse previo a TRA alta complejidad solo para mejorar dolor o accesibilidad de folículos. Debe aconsejarse a la paciente acerca de los riesgos de disminución de reserva ovárica luego de cirugía (1-3).

- **Manejo de endometriosis profunda.**

Indicada para el tratamiento del dolor. Existen múltiples estudios contradictorios. No hay evidencia para recomendar excisión de lesiones profundas previo al tratamiento de alta complejidad. (1-3). Por lo que el tratamiento de lesiones profundas es controversial. Sin embargo, es importante para el manejo del dolor asociado a endometriosis y lesiones profundas.

6.3.3 CRITERIOS DE ALTA

Restauración de capacidad reproductiva (embarazo).

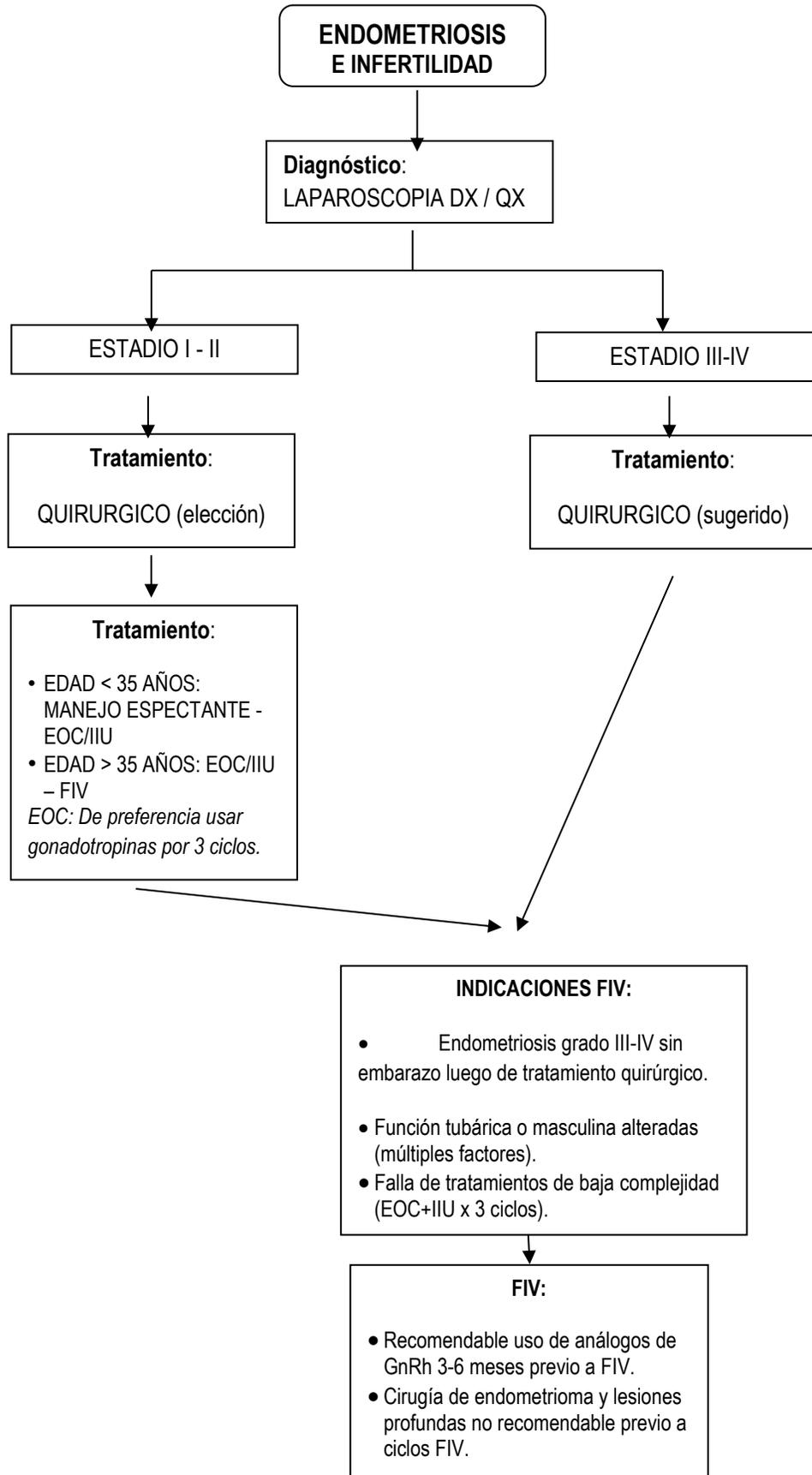
6.3.4 PRONÓSTICO:

La probabilidad de embarazo a 3 años es menor comparado con otras patologías ginecológicas (Endometriosis leve: 36%).

6.4 CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRAREFERENCIA:

No aplica

VII. FLUXOGRAMA



VIII. ANEXOS

CLASIFICACION REVISADA PARA LA ENDOMETRIOSIS DE LA SOCIEDAD AMERICANA DE FERTILIDAD (AFS)

Nombre de la paciente..... Fecha.....

Estado I (Mínimo) 1 - 5

Estado II (Leve) 6 - 15 Laparoscopia..... Laparotomía..... Fotografía.....

Estado III (Moderado) 16 - 40 Tratamiento recomendado.....

Estado IV (Severo) > 40

Total..... Pronóstico.....

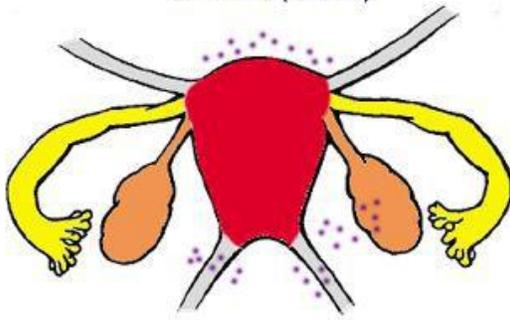
PERITONEO	ENDOMETRIOSIS	< 1 cm.	1 - 3 cm.	> 3 cm.
	Superficial	1	2	4
	Profunda	2	4	6
OVARIO	D Superficial	1	2	4
	Profunda	4	16	20
	I Superficial	1	2	4
	Profunda	4	16	20
	OBLITERACION FONDO DE SACO POSTERIOR	Parcial	Completa	
		4	40	
OVARIO	ADHERENCIAS	< 1/3 Compromiso	1/3 - 2/3 Compromiso	> X 2/3 Compromiso
	D Tenues	1	-2	4
	Densas	4	8	16
	I Tenues	1	2	4
	Densas	4	8	16
TROMPA UTERINA	D Tenues	1	2	4
	Densas	4*	8*	16
	I Tenues	1	2	4
	Densas	4*	8*	16

* Si el extremo fimbriado de la trompa uterina está completamente comprometido, cambie la asignación de puntos a 16.

Endometrio Adicional

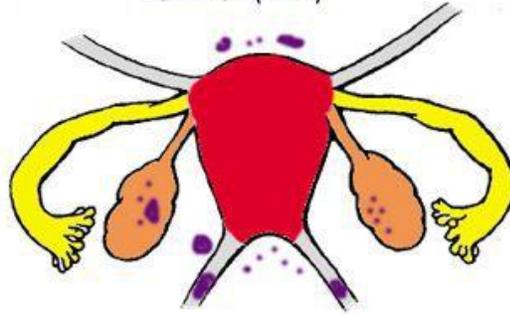
Patología Asociada.....

ESTADIO I (MÍNIMO)



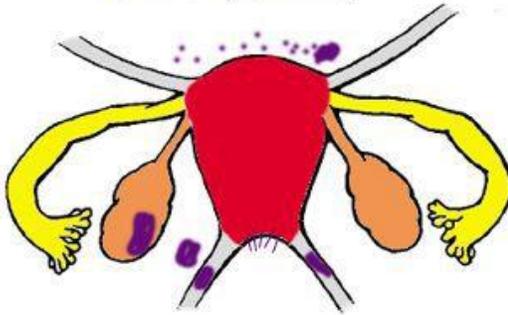
Peritoneo		
Superficial endo (1-3 cm)	2	
Ovario derecho		
Superficial endo < 1 cm	1	
Adhesiones delgadas < 0.33 cm	<u>1</u>	
	4	

ESTADIO II (LEVE)



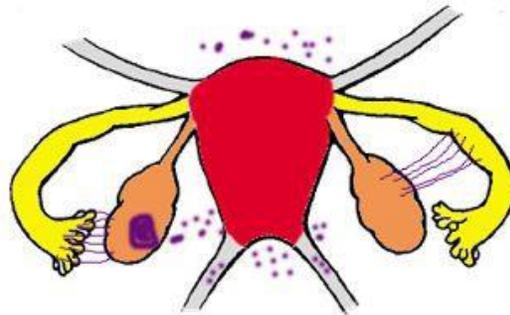
Peritoneo		
Profundo endo (1-3 cm)	6	
Ovario derecho		
Superficial endo < 1 cm	1	
Adhesiones delgadas < 0.33 cm	1	
Ovario izquierdo		
Superficial endo < 1cm	<u>1</u>	
	9	

ESTADIO III (MODERADO)



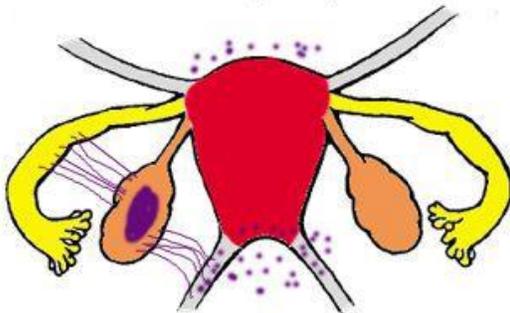
Peritoneo		
Profundo endo (> 3cm)	6	
Cul de sac		
Obliteración parcial	4	
Ovario izquierdo		
Superficial endo < 1-3 cm	<u>16</u>	
	26	

ESTADIO III (MODERADO)



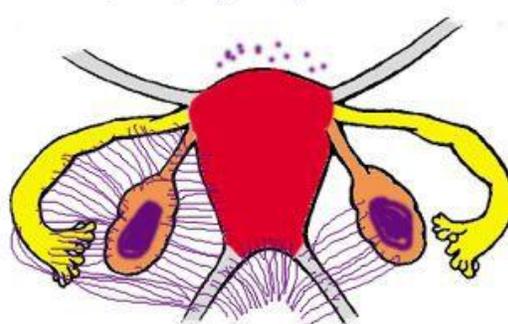
Peritoneo		
Superficial Endo > 3 cm	4	
Tubo derecho		
Adhesiones firmes < 0.33 cm	1	
Ovario derecho		
Adhesiones delgadas < 0.33 cm	1	
Tubo izquierdo		
Adhesiones densas < 0.33 cm	16	
Ovario izquierdo		
Profundo endo < 1 cm	4	
Adhesiones densas < 0.33 cm	<u>4</u>	
	30	

ESTADIO IV (GRAVE)



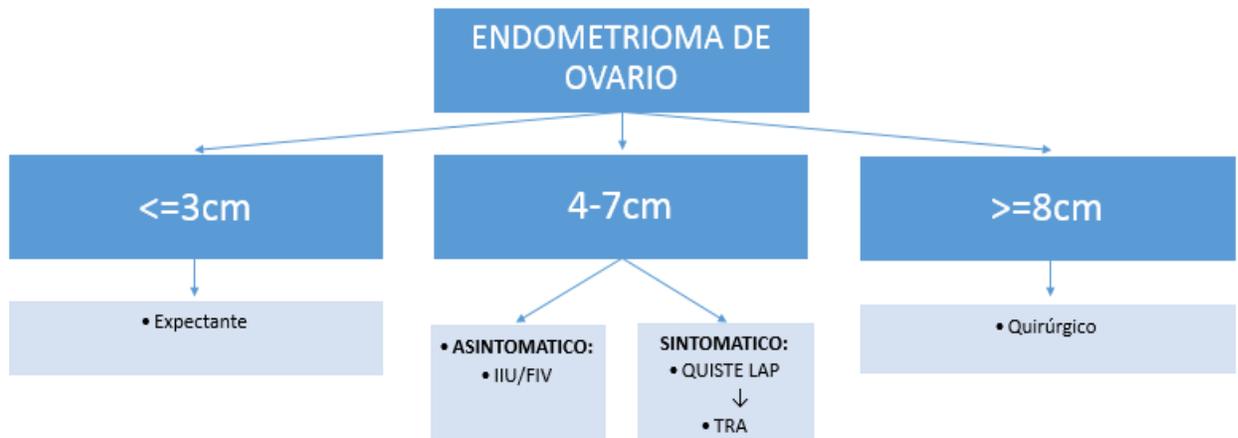
Peritoneo		
Superficial endo > 3 cm	4	
Ovario izquierdo		
Profundo endo 1-3 cm	32	
Adhesiones densas < 0.33 cm		
Tubo izquierdo	8	
Adhesiones densas < 0.33 cm	<u>8</u>	
	52	

ESTADIO IV (GRAVE)



Peritoneo		
Profundo endo > 3 cm	6	
Cul de sac		
Obliteración completa	40	
Ovario derecho		
Profundo endo 1-3 cm	16	
Adhesiones densas < 0.33	4	
Tubo izquierdo		
Adhesiones densas > 0.66 cm	16	
Ovario izquierdo		
Profundo endo 1-3 cm	16	
Adhesiones densas > 0.66 cm	<u>16</u>	
	114	

GRAFICO N°01: MANEJO QUIRÚRGICO DE ENDOMETRIOMA



IX. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. ESHRE. Guideline on the management of women with endometriosis. *Hum. Reprod* 2013; 28(10): 2599-2607.
2. ASRM. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012;98:591-8.
3. SOGC. Endometriosis: diagnosis and management. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010 Jul;32(7 Suppl 2):1-32.
4. Pinar H, Kodaman. Current strategies for endometriosis Management. *Current Strategies for Endometriosis Management. Obstetrics Gynecology Clin N am* 42 (2015) 87 – 101.
5. Serdar E, Bulun, M.D. Endometriosis. *N Engl J Med* 2009; 360:268-279.
6. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril.* 2012 ;98(3).
7. Vercellini P, Viganò V P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2014 May;10(5):261-75.
8. Allen C, Hopewell S, Prentice A, Gregory D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009.
9. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow DM, Vanderkerchove P. Ovulation suppression for endometriosis for women with subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3.
10. McCormack P. Dienogest: A Review of Its Use in the Treatment of Endometriosis. *Drugs* 2010; 70(16):2073-2088.
11. Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;151:193-8.
12. Ozaki R, Kumakiri J, Tinelli A, Grimbizis GF, Kitade M, Takeda S. Evaluation of factors predicting diminished ovarian reserve before and after laparoscopic cystectomy for ovarian endometriomas: a prospective cohort study. *J Ovarian Res.* 2016;9(1):37.
13. Marcoux S, Maheux R, Berube S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. *N Engl J Med* 1997;337:217-22.
14. Gruppo Italiano. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. *Human Reproduction* 1999; 14(5):1332-34.
15. Duffy JMN, Arambage K, Correa FJS, Olive D, Fincher S, Garry R, et al. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 3.
16. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomas. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2
17. Benschop L, Farquhar C, van der Poel N, Heineman MJ. Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 11.
18. Furness S, Yap C, Farquhar C, Cheong YC. Pre and post-operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 3.
19. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2002 Jun;77(6):1148-55.
20. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A, Abou-Setta AM. Long term pituitary down regulation before in vitro fertilisation (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1.
21. Gurreonero E. Hallazgos laparoscópicos en pacientes sintomáticas portadoras de endometriosis. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia* 2011; 57(4):249-257.

22. Voulgaris N, Papanastasiou L. Vitamin D and aspects of female fertility. *HORMONES* 2017, 16(1):5-21.
23. K. Grzechocinska B, Dabrowski FA, Cyganek A, Wielgos M. El papel de la vitamina D en el tratamiento de la fertilidad deteriorada. *Neuro Endocrinol Lett* . 2013; 34 (8): 756-62.
24. L. Chen Y, Zhi X. Roles de la vitamina D en sistemas reproductivos y tecnología de reproducción asistida. *Endocrinología*. 2020.

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA: BAJA RESERVA OVÁRICA Y POBRE RESPUESTA OVÁRICA

I. FINALIDAD

- Estandarizar el diagnóstico y manejo de la baja reserva ovárica y pobre respuesta ovárica.

II. OBJETIVO

- Diagnóstico oportuno para elegir el tratamiento más adecuado y efectivo.
- Preservar, en la medida de lo posible, la Capacidad Reproductiva.
- Prevenir complicaciones.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

- Servicio de Medicina Reproductiva del INMP.

IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR

4.1 NOMBRE Y CODIGO:

BAJA RESERVA OVÁRICA CIE 10: N97.0

V. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1 DEFINICIÓN:

La disminución de la reserva ovárica comprende un espectro de patologías entre los que encontramos la **BAJA RESERVA OVÁRICA (BRO)**, **POBRE RESPUESTA OVÁRICA (PRO)** y la **FALLA OVÁRICA PREMATURA (FOP)**.

La definición de **pobre respuesta ovárica (PRO)** está consensuada y está descrita en los Criterios de Bologna: (1)

02 o más de los siguientes criterios:

- Edad materna avanza (≥ 40 años) u otro riesgo de pobre respuesta ovárica.
- Antecedente de pobre respuesta ovárica (≤ 3 ovocitos con un ciclo de estimulación convencional)
- Reserva ovárica anormal (CFA $< 5-7$ folículos o HAM $<$ de 0.5-1.1 ng/mL)

Existe una clasificación más detallada de **pobre respuesta ovárica** (Clasificación Poseidon): (2)

- Grupo 1: Pacientes < 35 años con parámetros de reserva ovárica normal de preestimulación (AFC ≥ 5 , AMH ≥ 1.2 ng / mL) y con una respuesta ovárica inesperada pobre o subóptima.
- Grupo 2: Pacientes ≥ 35 años con parámetros de reserva ovárica normal de preestimulación (AFC ≥ 5 , AMH ≥ 1.2 ng / mL) y con una respuesta ovárica inesperada pobre o subóptima.
- Grupo 3: Pacientes < 35 años con parámetros de preestimulación de reserva ovárica baja (AFC < 5 , AMH < 1.2 ng / mL) y pobre respuesta ovárica.
- Grupo 4: Pacientes ≥ 35 años con parámetros de preestimulación de reserva ovárica baja (AFC < 5 , AMH < 1.2 ng / mL) y pobre respuesta ovárica.

Clasificación de paciente según respuesta ovárica: (3)

- Pobre respondedor: 3 o menos ovocitos recuperados.
- Sub óptimo respondedor: 4-9 ovocitos recuperados.
- Normo respondedor: 10-15 ovocitos aspirados.
- Hiper respondedor: 15 o más ovocitos recuperados.

Número mínimo de ovocitos según edad para obtener un embrión euploide: (3)

- Edad < 35 años: 04 ovocitos (25%)
- Edad 35-37 años: 05 ovocitos (20%)
- Edad 38-40 años: 07 ovocitos (15%)
- Edad 41-42 años: 10 ovocitos (10%)
- Edad > 42 años: 20 ovocitos (5%)

No existe un consenso en cuanto a definición de **baja reserva ovárica (BRO)**, sin embargo, es muy usada la siguiente definición: (4, 5)

- Edad menor de 40 años.
- Conteo de folículos antrales ≤ 5 .
- Hormona antimulleriana < 1.1 ng/mL.
- FSH > 10 UI/mL.
- No tener antecedente de baja respuesta en estimulación previa.

Algunos expertos manejan el término de baja reserva ovárica y pobre respuesta de manera idéntica, pues el manejo y definición es similar. Sin embargo, el primero se aplica a mujeres menores de 40 años y también a mujeres que no han tenido un ciclo de estimulación previo.

5.2 CAUSAS: (6)

- 50% de casos no se encuentra casusa definida.
- Edad avanzada.
- Ciclo menstrual corto.
- Presencia de 01 ovario único.
- Antecedente de ooforectomía de ovario.
- Hábito de fumar.
- Infertilidad inexplicada.
- Radioterapia y quimioterapia previa.
- Enfermedades autoinmunes reumatológicas.
- Historia familiar de menopausia precoz.
- Anormalidades del cromosoma X, Síndrome de X frágil.
- Endometriosis.
- Antecedente de pobre respuesta ovárica.

5.3 FISIOPATOLOGÍA:

Efectos en el ovario (7)

- Se produce envejecimiento reproductivo por la pérdida de reserva folicular por atresia. El número de ovocitos declina progresivamente hasta la menopausia.
- Se ha visto que cuando haya un cambio notable en la regularidad menstrual, la fertilidad ya está gravemente comprometida.
- Como la atresia folicular progresa, hay una disminución de inhibina B lo que resulta en una elevación de la FSH durante todo el ciclo menstrual. Disminución de la secreción de inhibina A en fase lútea permite que la FSH aumente en la fase lútea

tardía, lo que resulta en un reclutamiento acelerado del folículo dominante y temprano ovulación.

- El acortamiento de la fase folicular ser un signo clínico de disminución de la reserva ovárica y envejecimiento ovárico significativo. Finalmente, se desarrolla una deficiencia de la fase lútea.
- Condiciones que aumentan el riesgo incluyen tratamiento con quimioterápicos gonadotóxicos, tabaquismo, antecedentes familiares de menopausia precoz, radiación ovárica, cirugía ovárica, infección pélvica, endometriosis con afectación ovárica, y ciertos factores genéticos condiciones (como el síndrome de Turner o 45, mosaico X) y Síndrome X Frágil.

Efectos sobre el ovocito (7)

- Disminución de las tasas de embarazo y el aumento tasa de abortos.
- El huso meiótico en ovocitos de mujeres mayores exhibe anomalías en la alineación cromosómica y composición de la matriz microtubular.
- Tasas más altas de anomalías cromosómicas en los ovocitos y aneuploidía resultante en los embriones explican la disminución de la fertilidad.
- La mayoría de las trisomías ocurren debido a errores en la meiosis I, mientras que otros son un resultado de errores de meiosis II materna, y muy pocos (por ejemplo, algunos casos de 47, XXY) son de origen paterno.

5.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS:

La prevalencia desde 9 a 24%. (3)

Más prevalente a mayor edad de pacientes.

Prevalencia de difícil cálculo por falta de criterios estandarizados en revisiones previas.

5.5 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS:

- 50% de casos no se encuentra factor asociado.
- Los factores de riesgo son similares a los descritos en el ítem de 5.2 CAUSAS.

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1 CUADRO CLÍNICO:

Habitualmente es asintomático; puede presentarse como alteraciones del ciclo menstrual, infertilidad inexplicada, puede haber presencia de síntomas vasomotores con alternancia de periodos de amenorrea. Puede suscitar falla a los tratamientos de reproducción asistida. Algunas veces se presenta con aborto aislado o aborto recurrente. (6)

6.2 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se hace en funciones de los Criterios de Bologna y Poseidon descritos anteriormente (Ver DEFINICIÓN)

6.3 EXAMENES AUXILIARES

La evaluación de los exámenes auxiliares se complementa con la edad (≥ 40 años), el antecedente de pobre respuesta ovárica y factores de riesgo. Nos sirven para categorizar a las pacientes según los criterios diagnósticos.

ECO TV (CONTEO DE FOLÍCULOS ANTRALES):

El conteo de folículos antrales es uno de los principales indicadores de reserva ovárica y la predicción de la respuesta a la hiperestimulación ovárica controlada. En ciclos FIV, con un conteo mayor de cinco folículos se observó buena respuesta ovárica a la hiperestimulación, lo que produjo adecuadas tasas de embarazo (8). El CFA se correlaciona positivamente con otros indicadores. Se recomienda realizarlo de manera rutinaria en tratamientos de reproducción. Se considera como una prueba de primera línea en la evaluación de reserva ovárica. Algunos indican que el CFA es mejor predictor para baja respuesta y tasa de embarazo (9). Algunos estudios muestran superioridad del CFA sobre la medición de AMH para predecir baja respuesta (10). La medición de CFA tiene variabilidad baja y reproducibilidad adecuada. Existe variabilidad interciclo: hay variaciones ciclo a ciclo, pero no afectan el valor predictivo del CFA, el recuento repetido no mejora el valor predictivo del test.

- Baja reserva: CFA basal < 5 folículos.

HORMONA ANTIMULLERIANA:

Su determinación es un indicador clínico confiable en la evaluación de la reserva ovárica ya que traduce la cantidad y actividad de los folículos reclutados. La HAM manifiesta menos variabilidad y sus concentraciones son uniformes a lo largo del ciclo menstrual. Las concentraciones séricas disminuyen con el envejecimiento, y se correlacionan con el número de folículos recuperados en ciclos FIV (11-14). Se ha visto que los niveles de HAM muestran una variación en función de la edad de la paciente, por lo que un punto de corte aislado no es adecuado para valorar baja reserva ovárica, por lo que se puede utilizar un nomograma (15). En un metanálisis de 13 estudios, se evidenció que HAM tiene la misma precisión diagnóstica para predecir pobre respuesta y no embarazo al igual que el conteo de folículos antrales (16).

- Baja reserva: HAM < 1.1 ng/mL.

6.4 MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA:

6.4.1 MEDIDAS GENERALES Y PREVENTIVAS:

- Estilo de vida saludable
- Planificar gestación en edad que no sea avanzada.
- Evitar hábitos nocivos.
- Evaluar factores de riesgo familiar.
- Evitar o postponer cirugías ováricas poco necesarias.
- Preservación de fertilidad (motivo social o médico).

6.4.2 TERAPEUTICA:

Diversas estrategias se han diseñado para el manejo: sin embargo, **no existe un tratamiento estandarizado** para el manejo de pobre respuesta ovárica. No hay un consenso sobre el mejor protocolo a utilizar. Se debe tener en cuenta la edad de la paciente, reserva ovárica y factor masculino asociado.

En general las estrategias de manejo se pueden dividir en 04:

- **Elección del esquema de estimulación.**
- **Doble gatillamiento (Double triggering).**
- **Doble estimulación (DuoStim).**
- **Uso de coadyuvantes.**

ELECCIÓN DEL ESQUEMA DE ESTIMULACIÓN:

Protocolo de Estimulación:

Pacientes con pobre respuesta ovárica deberían recibir mejores protocolos de estimulación convencional a dosis de 300UI de FSH, obteniendo en algunos estudios tasas de nacido vivos de 11% (17), comparado a estimulación suave con tasa de nacido vivo de 2.6% (18). Una dosis mayor de 300UI de FSH no ha demostrado aumentar la tasa de nacido vivo ni de embarazo (19,20).

- Se recomienda uso de estimulación convencional con dosis de 300UI FSH.

Pueden usarse ciclos largos con agonistas con GnRh o antagonistas. Es recomendable sincronizar los folículos previos a la estimulación. Esto puede hacerse con estrógenos en fase lútea o uso de anticonceptivos. (21)

Uso de FSH recombinante:

Algunos estudios y meta-análisis han demostrado que el uso de FSH recombinante es asociado con mayor cantidad de ovocitos recuperados comparado a preparaciones de FSH urinarias, ambos en ciclos con agonistas y antagonistas de GnRH. Esto debido a la mayor biopotencia de formulaciones recombinantes. (22,23,24,25)

Sin embargo, es importante mencionar que la tasa de embarazo es la misma, las formulaciones urinarias son más económicas y accesibles, y tienen también acción LH (en caso de HMG).

- En algunos casos puede recomendarse usar FSH recombinante.

Suplementación de LH

Varios estudios evaluaron la adición de LH recombinante (LHr) al protocolo de estimulación ovárica en mujeres con problemas de hiporrespuesta. Agregar LHr a partir de los días 7 a 10 para rescatar un ciclo de estimulación "lento" en curso podría ser más eficaz que aumentar la dosis de rFSH (26), obteniendo mayor cantidad de ovocitos recuperados. Otro estudio también demuestra estos hallazgos. (27)

La dosis de 150UI de LHr ha demostrado ser superior a 75UI, presentando una mayor cantidad de ovocitos recuperados. (28)

Meta-análisis han demostrado que agregar LHr es beneficioso en dos grupos de pacientes: a. pacientes con reserva ovárica adecuada que tienen una hipo-respuesta a FSHr sola, b. pacientes entre 36-39 años. (29,30)

- Se recomienda utilizar dosis de LHr de 150UI desde el día 7-10 de estimulación o comenzar desde el primer día de estimulación en caso de antecedente de pobre respuesta.

DOBLE GATILLAMIENTO (Double triggering)

Debe individualizarse el gatillamiento con LH en pacientes con pobre respuesta ovárica con la finalidad de obtener mayor cantidad de ovocitos maduros. La maduración final puede realizarse con agonistas de GnRH y HCG con iguales tasas de embarazo. (31)

Algunos estudios y meta-análisis han mostrado mayor cantidad de ovocitos metafase II y embriones usando agonistas de GnRH (32-35).

Se ha introducido la estrategia de doble gatillamiento (double trigger) en casos de pocos ovocitos recuperados luego de aspiración o pocos ovocitos madurados recuperados. Esto se produce por defectuosa función folicular, maduración meiótica inadecuada y expansión del cúmulos (36).

En esta estrategia ambos, agonistas de GnRH y HCG son administradas de manera simultánea. Esto combina la ventaja de ambos en términos de actividad de LH y soporte de fase lútea mediado por a HCG y la secreción endógena de LH y FSH mediado por

agonista de GnRH. Esta estrategia puede incrementar la tasa de ovocitos maduros recuperados permitiendo la expansión del cúmulo y desprendimiento del ovocito. (37,38)

- Se puede administrar Agonistas de GnRh (0.2 mg Triptorelina) asociado a 1500UI de HCG para mejorar la maduración ovocitaria.

DOBLE ESIMULACIÓN (DuoStim)

Esta estrategia combina la estimulación convencional en fase folicular y en fase lútea en el mismo ciclo. El objetivo es maximizar el número de ovocitos obtenidos por ciclo. Esto ha demostrado aumentar la tasa de obtención de blastocistos de 42 a 65% (39).

- Se puede realizar una doble estimulación para aumentar la cantidad de blastocistos para la transferencia.

USO DE COADYUVANTES

Suplementación con DHEA

Suplementación con DHEA previa a estimulación ovárica ha mejorado de manera significativa la tasa de nacido vivo en pacientes con pobre respuesta ovárica (40).

- Se recomienda el uso de DHEA 25mg vo cada 8 horas durante 6-8 semanas previas a estimulación ovárica.

Suplementación con hormona de crecimiento.

La hormona de crecimiento (HC) actúa directamente en el crecimiento folicular. Se ha demostrado incrementar el número de ovocitos recuperados. Sin embargo, las tasas de embarazo se mantienen igual. Presenta en algunos estudios resultados inequívocos. (41,42)

6.4.3 SIGNOS DE ALARMA

Amenorrea.

No aplican mayores signos de alarma.

6.4.4 CRITERIOS DE ALTA

Deseo reproductivo resuelto.

6.4.5 PRONÓSTICO:

Mal pronóstico reproductivo.

Infertilidad absoluta.

Pobre respuesta a estimulación ovárica.

6.5 COMPLICACIONES:

Cancelación de ciclo.

Embriones aneuploides.

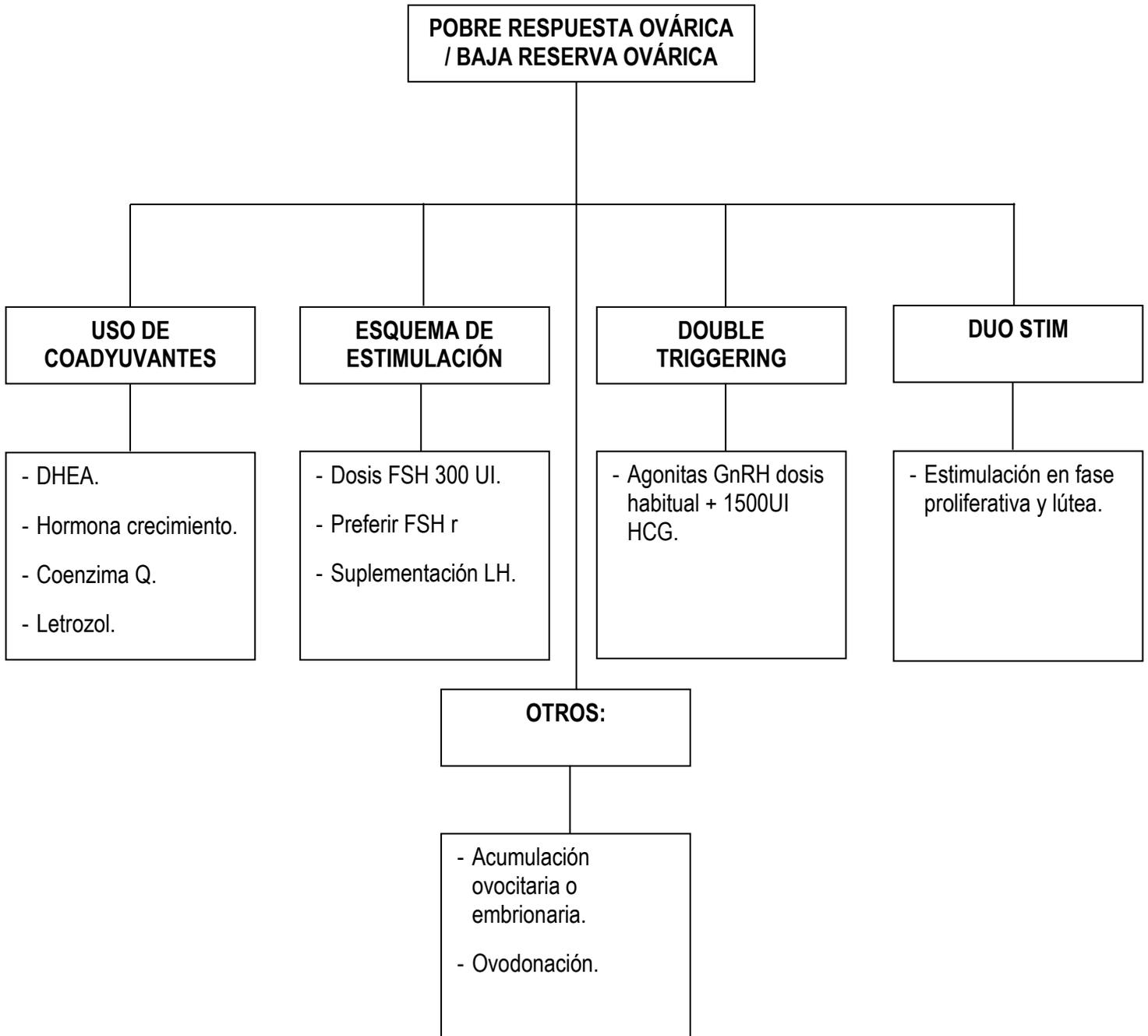
Mayor tasa de abortos.

Complicaciones relacionadas a aspiración folicular.

6.6 CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRAREFERENCIA:

No aplica.

VII. FLUXOGRAMA



VIII. ANEXOS

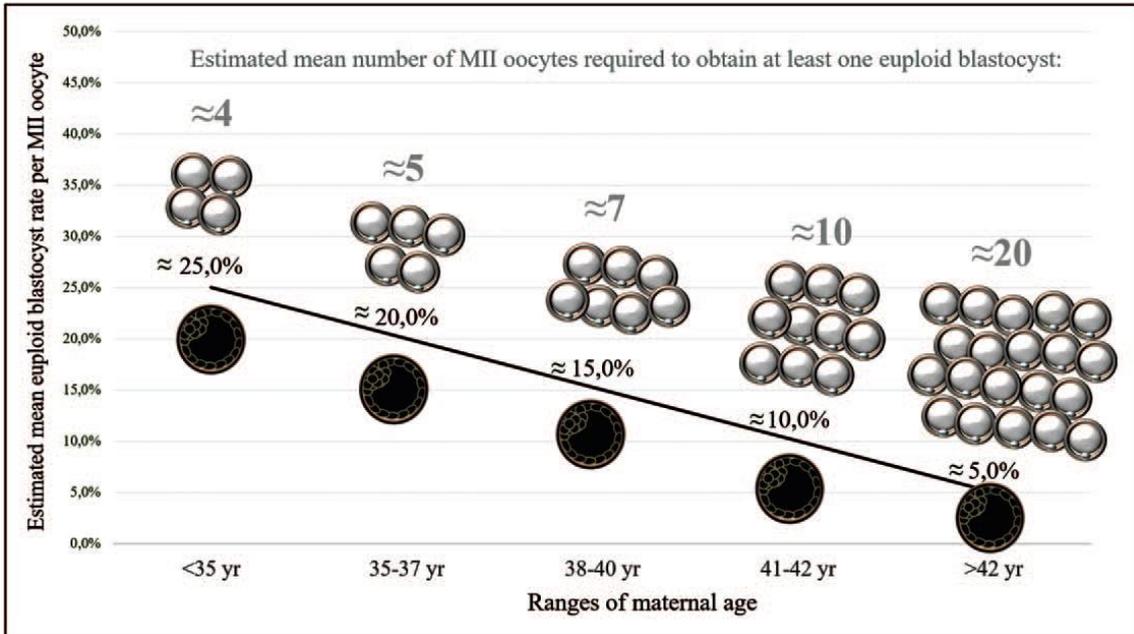


Gráfico n° 01: Número estimado de ovocitos MII requeridos para obtener un blasto euploide.

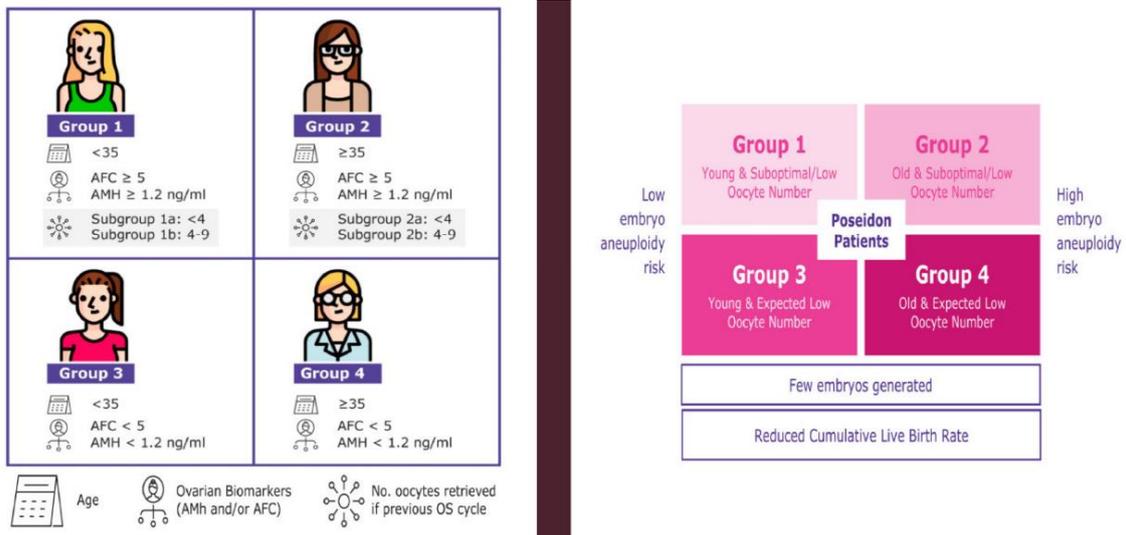


Gráfico n° 02: Criterios de Poseidón.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L; ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod.* 2011;26(7):1616-24.
2. Poseidon Group (Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number), Alviggi C, Andersen CY, Buehler K, Conforti A, De Placido G, Esteves SC, Fischer R, Galliano D, Polyzos NP, Sunkara SK, Ubaldi FM, Humaidan P. A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept. *Fertil Steril.* 2016;105(6):1452-3.
3. Vaiarelli A, Cimadomo D, Ubaldi N, Rienzi L, Ubaldi FM. What is new in the management of poor ovarian response in IVF? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2018;30(3):155-162.
4. Cohen J, Chabbert-Buffet N, Darai E. Diminished ovarian reserve, premature ovarian failure, poor ovarian responder—a plea for universal definitions. *J Assist Reprod Genet.* 2015 ;32(12):1709-12.
5. Lin MH, Wu FS, Hwu YM, Lee RK, Li RS, Li SH. Dual trigger with gonadotropin releasing hormone agonist and human chorionic gonadotropin significantly improves live birth rate for women with diminished ovarian reserve. *Reprod Biol Endocrinol.* 2019;17(1):7.
6. Younis JS, Ben-Ami M, Ben-Shlomo I. The Bologna criteria for poor ovarian response: a contemporary critical appraisal. *J Ovarian Res.* 2015;8:76.
7. Gurtcheff SE, Klein NA. Diminished ovarian reserve and infertility. *Clin Obstet Gynecol.* 2011; 54(4):666-74.
8. Chang M, Chiang C, Hsieh T. Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 1998; 69(3): 505-510.
9. Mutlu F, Erdem M, Erdem A et al. Antral follicle count determines poor ovarian response better than anti-müllerian hormone but age is the only predictor for live birth in in vitro fertilization cycles. *J Assist Reprod Genet* 2013;30:657–665.
10. Mutlu M, Erdem M, Erdem A. Antral follicle count determines poor ovarian response better than anti-müllerian hormone but age is the only predictor for live birth in in vitro fertilization cycles. *J Assist Reprod Genet* 2013; 30:657–665.
11. Broer S, Mol B, Dolleman M. The role of anti-Müllerian hormone assessment in assisted reproductive technology outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010; 22:193–201
12. Usta T, Oral E. Is the measurement of anti-Müllerian hormone essential? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012, 24:151–157.
13. La Marca A, Sighinolfi G, Baraldi E, et al. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Human Reproduction Update* 2010; 16(2):113–130.
14. Loh J, Maheshwari A. Anti-Müllerian hormone—is it a crystal ball for predicting ovarian ageing? *Human Reproduction* 2011; 26(11): 2925–2932.
15. Almog B, Shehata F, Suissa S et al. Age-related normograms of serum antimüllerian hormone levels in a population of infertile women: a multicenter study. *Fertil Steril* 2011; 95(7): 2359-2363.
16. Broer S, Willem B, Mol J, Hendriks D. The role of antimüllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril* 2009;91:705–14.
17. Humaidan P, Chin W, Rogo D, D'Hooghe T, Longobardi S, Hubbard J, Schertz J, Efficacy and safety of follitropin alfa/lutropin alfa in ART: A randomized controlled trial in poor ovarian responders. *Hum. Reprod.* **2017**; 32:544–55.

18. Kedem A, Tsur A, Haas J, Yerushalmi G, Hourvitz A, Machtinger R, Orvieto R. Is the modified natural in vitro fertilization cycle justified in patients with “genuine” poor response to controlled ovarian hyperstimulation? *Fertil. Steril.* **2014**; 101:1624–1628.
19. Berkkanoglu M, Ozgur K. What is the optimum maximal gonadotropin dosage used in microdose flare-up cycles in poor responders? *Fertil. Steril.* **2010**; 94: 662–665.
20. Baker VL, Brown MB, Luke B, Smith GW, Ireland J. Gonadotropin dose is negatively correlated with live birth rate: Analysis of more than 650,000 assisted reproductive technology cycles. *Fertil. Steril.* **2015**; 104: 1145–1152.e1-5.
21. Hauzman E, Zapata A, Bermejo A, Iglesias C, Pellicer A, Garcia-Velasco J.A, Cycle scheduling for in vitro fertilization with oral contraceptive pills versus oral estradiol valerate: A randomized, controlled trial. *Reprod. Biol. Endocrinol.* **2013**; 11: 96.
22. Devroey P, Pellicer A, Nyboe A, Arce J. A randomized assessorblind trial comparing highly purified hMG and recombinant FSH in a GnRH antagonist cycle with compulsory single-blastocyst transfer. *Fertil. Steril.* 2012; 97: 561–571.
23. Lehert P, Schertz JC, Ezcurra D. Recombinant human follicle-stimulating hormone produces more oocytes with a lower total dose per cycle in assisted reproductive technologies compared with highly purified human menopausal gonadotrophin: A meta-analysis. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2010; 8: 112.
24. Hompes PG, Broekmans F, Hoozemans DA, Schats RE. Effectiveness of highly purified human menopausal gonadotropin vs. recombinant follicle-stimulating hormone in first-cycle in vitro fertilization / intracytoplasmic sperm injection patients. *Fertil. Steril.* 2008; 89: 1685–1693.
25. Platteau P, Andersen AN, Balen A, Devroey P, Sorensen P, Helmgard L, Arce C. Similar ovulation rates, but different follicular development with highly purified menotrophin compared with recombinant FSH in WHO Group II anovulatory infertility: A randomized controlled study. *Hum. Reprod.* 2006; 21: 1798–804.
26. De Placido G, Alviggi C, Perino A, Strina I, Lisi F, Fasolino A, De Palo R, Ranieri A, Colacurci N, Mollo A. Recombinant human LH supplementation versus recombinant human FSH (rFSH) step-up protocol during controlled ovarian stimulation in normogonadotrophic women with initial inadequate ovarian response to rFSH. A multicentre, prospective, randomized controlled trial. *Hum. Reprod.* 2005; 20: 390–396.
27. Yilmaz Y, Gökemli H, Çolakoglu C, Aktan M, Gezginç K. The evaluation of recombinant LH supplementation in patients with suboptimal response to recombinant FSH undergoing IVF treatment with GnRH agonist down-regulation. *Gynecol. Endocrinol.* 2015; 31: 141–144.
28. De Placido G, Alviggi C, Mollo A, Strina I, Ranieri A, Alviggi E, Wilding M, Varricchio MT, Borrelli A. Effects of recombinant LH (rLH) supplementation during controlled ovarian hyperstimulation (COH) in normogonadotrophic women with an initial inadequate response to recombinant FSH (rFSH) after pituitary downregulation. *Clin. Endocrinol.* 2004; 60: 637–643.
29. Alviggi C, Conforti A, Esteves C, Andersen C, Bosch E, Buhler K, Ferraretti A, De Placido G, Mollo A, Fischer R. Recombinant luteinizing hormone supplementation in assisted reproductive technology: A systematic review. *Fertil. Steril.* 2018; 109: 644–664.
30. Conforti A, Esteves C, Di Rella F, Strina I, De Rosa P, Fiorenza A, Zullo F, De Placido G, Alviggi C. The role of recombinant LH in women with hypo-response to controlled ovarian stimulation: A systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2019; 17: 18.
31. Engmann L, DiLuigi A, Schmidt D, Nulsen J, Maier D, Benadiva C. The use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce oocyte maturation after cotreatment with GnRH antagonist in high-risk patients undergoing in vitro fertilization

- prevents the risk of ovarian hyperstimulation syndrome: A prospective randomized controlled study. *Fertil. Steril.* 2008; 89: 84–91.
32. Pereira N, Kelly G, Stone L, Witzke D, Lekovich P, Elias RT, Schattman G, Rosenwaks Z. Gonadotropin-releasing hormone agonist trigger increases the number of oocytes and embryos available for cryopreservation in cancer patients undergoing ovarian stimulation for fertility preservation. *Fertil. Steril.* 2017; 108: 532–538.
 33. Oktay K, Türkçüo I, Rodriguez-Wallberg KA. GnRH agonist trigger for women with breast cancer undergoing fertility preservation by aromatase inhibitor/FSH stimulation. *Reprod. Biomed. Online* 2010; 20: 783–788.
 34. Humaidan P, Bredkjaer HE, Bungum L, Bungum M, Grøndahl ML, Westergaard L, Andersen CY. GnRH agonist (buserelin) or hCG for ovulation induction in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles: A prospective randomized study. *Hum. Reprod.* 2005; 20: 1213–1220.
 35. Haahr T, Roque M, Esteves SC, Humaidan P. GnRH agonist trigger and LH activity luteal phase support versus hCG trigger and conventional luteal phase support in fresh embryo transfer IVF/ICSI cycles—a systematic PRISMA review and meta-analysis. *Front. Endocrinol.* 2017; 8: 116.
 36. Dosouto C, Haahr T, Humaidan P. Advances in ovulation trigger strategies. *Panminerva Med.* 2019, 61, 42–51.
 37. Beck-Fruchter R, Weiss A, Lavee M, Geslevich Y, Shalev E. Empty follicle syndrome: Successful treatment in a recurrent case and review of the literature. *Hum. Reprod.* 2012; 27: 1357–1367.
 38. Meniru GI, Craft L. Evidence from a salvaged treatment cycle supports an aetiology for the empty follicle syndrome that is related to terminal follicular developmental events. *Hum. Reprod.* 1997; 12: 2385–7.
 39. Vaiarelli A, Cimadomo D, Trabucco E, Vallefucio R, Buo L, Dusi L, Fiorini F, Barnocchi N, Bulletti FM, Rienzi L. Double stimulation in the same ovarian cycle (DuoStim) to maximize the number of oocytes retrieved from poor prognosis patients: A multicenter experience and SWOT analysis. *Front. Endocrinol.* 2018, 9, 317.
 40. Nagels HE, Rishworth JR, Siristatidis CS, Kroon B. Androgens (dehydroepiandrosterone or testosterone) for women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015, 26, Cd009749.
 41. Du J, Ahmad G, Mohiyiddeen L, Nardo LG, Watson A. Growth hormone for in vitro fertilization. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010, 1, CD000099.
 42. Kolibianakis EM, Venetis CA, Diedrich K, Tarlatzis BC, Griesinger G. Addition of growth hormone to gonadotrophins in ovarian stimulation of poor responders treated by in-vitro fertilization: A systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update* 2009; 15: 613–622.

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA: PÉRDIDA GESTACIONAL RECURRENTE

I. FINALIDAD

- Estandarizar el diagnóstico y manejo del aborto recurrente en infertilidad.

II. OBJETIVO

- Diagnóstico oportuno para elegir el tratamiento más adecuado y efectivo.
- Preservar, en la medida de lo posible, la Capacidad Reproductiva.
- Prevenir complicaciones.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

- Servicio de Medicina Reproductiva del Instituto Nacional Materno Perinatal (INMP).

IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR

4.1 NOMBRE Y CODIGO: Aborto recurrente (N96.0)

V. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1 DEFINICIÓN:

Condición heterogénea que agrupa una cohorte mixta de pacientes con diferentes historias reproductivas y una cantidad variada de condiciones clínicas.

Se define como 2 o más pérdidas gestacionales antes de las 20 ss. Excluye embarazo ectópico, molar y embarazo bioquímico. Pueden ser consecutivas o no. (1,2,3)

5.2 ETIOLOGIA:

SE DEFINEN 02 TIPOS DE ETIOLOGÍA O FACTORES CAUSALES: (1,2,3)

CAUSAS EMBRIONARIAS-FETALES: (50%)

Muchas de estas alteraciones son producidas al azar (de novo) por lo tanto no son recurrentes.

- Anormalidades fetales cromosómicas de novo: 50-70%.
 - o 60% Trisomías: **16**, 13, 21, 18
 - o 20% Monosomías (X)
 - o 20% Poliploidías
- Anormalidades estructurales embrionarias: 4% PRE

CAUSAS PARENTALES: (45%)

- | | | | |
|--------------------|--------|-------------------|--------|
| - Idiopática | 50% | | |
| - Cromosómico: | 2.5-8% | - Trombofílico: | 8-12% |
| - Autoinmune: | 15-20% | - Fx. Masculino: | 10-40% |
| - Anatómico: | 15-20% | - Microbiológico: | 8-10% |
| - Endocrinológico: | 8-12% | | |

CAUSAS RELACIONADAS

CAUSAS POCO
RELACIONADAS

De lo descrito anteriormente, se describe que un 50% son por causas embrionarias y 45% por causas parentales, esto se puede determinar siempre en cuando se tenga un cariotipo del aborto. Sin embargo, en la gran mayoría de casos no se tiene un estudio citogenético del aborto, por lo tanto, muchas veces nos limitamos a estudiar a la pareja en la consulta, de esta manera solo encontramos una causa en un 50% de los casos y el otro 50% corresponde a causas idiopáticas. Las causas parentales son divididas en 02 tipos: causas relacionadas y poco relacionadas, las primeras son la que han presentado asociación estadísticamente significativa, las segundas tienen asociación no significativa; por lo que la mayoría de protocolos se aboca al estudio de las causas relacionadas.

a. CAUSAS RELACIONADAS:

- **FACTOR GENÉTICO:** Se describen un 3-5% de alteraciones genéticas parentales en PGR. Entre las más frecuentes encontradas en el cariotipo de los padres se encuentran: (4,5,6).

<p>ALTERACIONES BALANCEADAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Translocaciones balanceadas recíprocas. ▶ Translocaciones robertsonianas. ▶ Mosaicismo cromosoma X. ▶ Inversiones cromosómicas. <p>MOSAICISMO PLACENTARIO:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Cariotipo placentario anormal. ▶ Asociado a IUP, RCIU, óbito fetal. 	<p>INACTIVACION CROMOSOMA X</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Cromosoma X totalmente inactivado. <p>ALTERACIONES GENÉTICAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Mutaciones talasemia. ▶ Mutaciones QT largo. ▶ Mutaciones genes de trombofilia.
---	---

- **FACTOR AUTOINMUNE:** Representado por el **Síndrome Antifosfolípido** con un 20% de casos asociados a PGR. El SAF tiene manifestaciones vasculares manifestadas por trombosis y manifestaciones obstétricas representadas por abortos, óbitos y parto pretérmino por PES o IUP. El diagnóstico es basándose en criterios clínicos y de laboratorio. (7,8)

<p>▶ DIAGNÓSTICO:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Clínico: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Vascular: 1 o más episodios de trombosis arterial o venosa. ▶ Obstétrico: 1 o más aborto fetal > 10 ss, Nacimiento pretérmino <34 ss por PES o IUP, 3 o más abortos < 10 ss. ▶ Laboratorio: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Anti cardiolipina, Anti b2 glicoproteína (IgG, IgM) en 02 oportunidades (12ss aparte), anticoagulante lúpico.
--

- **FACTOR ANATÓMICO:** Representado por alteraciones uterinas congénitas (malformaciones mullerianas) y adquiridas (pólipos, miomas y sinequias). Están presentes en el 15-20% de las causas parentales de PGR. (9,10)

Alteraciones uterinas congénitas y PGR

ANOMALIA MULLERIANA	PREVALENCIA EN PACIENTES CON PGR (%)	PREVALENCIA EN POBLACIÓN GENERAL (%)
BICORNE	1.2	0.3-0.4
DIDELFO	0.2	0.03-0.3
SEPTADO	6.1	2.0-2.3
UNICORNE	0.5	0.03-0.1
ARCUATO	4.6	3.9-4.9

PATOLOGÍA UTERINA Y PÉRDIDA GESTACIONAL RECURRENTE

	PGR PRIMARIA N= 479	PGR SECUNDARIA N = 425
TOTAL	22.8 % (109)	15.8 (67)
CONGÉNITAS	8.8 (42)	4.5 (19)
BICORNE	1.0 (5)	0.5 (2)
DIDELFO	0.2 (1)	0.2 (1)
SEPTADO	6.3 (30)	3.1 (13)
UNICORNE	0.8 (4)	0.5 (2)
ADQUIRIDAS	14.6 (71)	11.7 (50)
ADHERENCIAS	4.0 (19)	4.2 (18)
FIBROIDES	7.3 (35)	5.4 (23)
PÓLIPOS	4.0 (19)	2.4 (10)

EFFECTOS DE MIOMAS SEGUN LOCALIZACIÓN EN ABORTOS ESPONTÁNEOS

META-ANÁLISIS	TIPO DE MIOMA	TASA EMBARAZO CLÍNICO	TASA DE IMPLANTACIÓN	TASA DE NACIDO VIVO	TASA DE ABORTO
Pritts E et al. Fertíl Steril 2009	MIOMA SUBMUCOSO	0.36 (0.17-0.73)	0.28 (0.12-0.64)	0.31 (0.12-0.85)	1.68 (1.37-2.05)
Pritts E et al. Fertíl Steril 2009	MIOMA INTRAMURAL	0.81 (0.69-0.94)	0.68 (0.58-0.79)	0.70 (0.58-0.85)	1.74 (1.22-2.49)
Pritts E et al. Fertíl Steril 2009	MIOMA INTRAMURAL SIN DESPLAZAR	0.89 (0.80-1.01)	0.79 (0.69-0.90)	0.78 (0.69-0.88)	1.89 (1.47-2.42)
Sunkara S et al. Human Reprod. 2010	MIOMA INTRAMURAL CON DESPLAZAR	0.85 (0.77-0.94)	-	0.79 (0.70-0.88)	1.24 (0.99-1.57)

- **FACTOR ENDOCRINOLÓGICO:** Representado por alteraciones endocrinas en un 8-12% de PGR. (11,12,13)

	DEFINICIÓN	POSIBLES CAUSAS
ENFERMEDAD TIROIDEA		
HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO	TSH >2.5 mUI/L y < 10 mUI/L T4L > 0.7 ng/dL	Alteración expresión citoquinas, autoinmunidad
HIPOTIROIDISMO CLÍNICO	TSH >2.5 mUI/L y T4L < 0.7 ng/dL TSH > 10 mUI/L	Alteración expresión citoquinas, autoinmunidad
HIPERTIROIDISMO	TSH <0.5 mUI/L y T4L > 1.8 ng/dL	Autoinmunidad
OBESIDAD Y DIABETES		
OBESIDAD	IMC > 30 kg/m ²	Intolerancia a glucosa, hiperinsulinemia, insulinoresistencia
DIABETES, RESISTENCIA A LA INSULINA	Glucosa > 126 mg/dL (2 tomas) INS. Basal > 10 mUI/L Score HOMA 1 > 2.5	Glucosa elevada teratogénica.

b. CAUSAS POCO RELACIONADAS:

- **FACTOR ASOCIADO A TROMBOFILIAS:** Las trombofilias se asocian a un 10-20% de casos de PGR, con algunos estudios que muestran y otros que no asociación estadística. Dependiendo del tipo de trombofilia y la población en estudio se encuentra la prevalencia y la asociación. De los cuadros mostrados la mayor asociación la presenta la mutación del factor V y factor II. Asimismo, su presencia se relaciona con otras patologías como preeclampsia severa, DPP, óbito fetal y RCIU. (14,15,16,17)

ASOCIACIONES	ABORTO 1ER TRIMESTRE	PERDIDA GESTACIONAL RECURRENTE 1ER TRIMESTRE
ANTI-ANTICARDIOLIPINA	3.4 (1.3-8.7)	5.1 (1.8-14.0)
ANTI-B2GLICOPROTEÍNA	NA	2.1 (0.69-6.53)
ANTICOAGULANTE LÚPICO	3.0 (1.0-8.6)	NA
MUTACIÓN FACTOR V	1.7 (1.1-2.6)	1.9 (1.0-3.6)
MUTACIÓN FACTOR II	2.5 (1.2-5.0)	2.7 (1.4-5.3)
DEFICIT ANTITROMBINA III	0.9 (0.2-4.5)	NA
DEFICIT PROTEÍNA C	2.3 (0.2-26.4)	NA
DEFICIT PROTEÍNA S	3.6 (0.4-35.7)	NA

	PÉRDIDA GESTACIONAL NO RECURRENTE	PÉRDIDA GESTACIONAL NO RECURRENTE TARDIO	PÉRDIDA GESTACIONAL RECURRENTE 1ERT	PÉRDIDA GESTACIONAL RECURRENTE
MUTACIÓN FACTOR V (Leyden)	1.52 (1.06-2.19)	2.06 (1.1-3.86)	1.91 (1.01-3.61)	3.04 (2.16-4.3)
MUTACIÓN FACTOR II (Protrombina)	1.13 (0.64-2.01)	2.66 (1.28-5.53)	2.70 (1.37-5.34)	2.05 (1.18-3.54)
DEFICIENCIA PROT. C	1.4 (0.9-2.2)	2.3 (0.6-8.3)	NA	1.57 (0.23-10.54)
DEFICIENCIA PROT. S	1.3 (0.8-2.1)	7.39 (1.28-42.83)	NA	14.7 (0.99-218.01)
DEFICIENCIA ANTITROMBINA	2.1 (1.2-3.6)	5.2 (1.5-18.1)	NA	NA

TROMBOFILIA	PERDIDA GESTACIONAL RECURRENTE	ÓBITO FETAL	PREECLAMPSIA	DRESP. PREMATURO DE PLACENTE	RCIU
FACTOR V LEYDEN (homocigoto)	2.17 (1.32-5.58)	1.98 (0.40-9.69)	1.87 (0.44-7.88)	8.43 (0.41-171.2)	4.64 (0.19-115.68)
FACTOR V LEYDEN (heterocigoto)	1.68 (1.09-2.58)	2.06 (1.10-3.86)	2.19 (1.46-3.27)	4.70 (1.13-19.5)	2.68 (0.59-12.13)
FACTOR II PROT (heterocigoto)	2.49 (1.24-5.00)	2.66 (1.28-5.53)	2.54 (1.52-4.23)	7.71 (3.01-19.76)	2.92 (0.62-13.70)
MUT. MTHFR (homocigoto)	1.40 (0.77-2.55)	1.31 (0.83-1.91)	1.37 (1.07-1.76)	1.47 (0.40-5.35)	1.24 (0.84-1.82)
DEFICIENCIA ANTITROMBINA III	0.88 (0.17-4.48)	7.63 (0.30-196.36)	3.89 (0.16-97.1)	1.08 (0.06-18.12)	NA
DEFICIENCIA PROTEINA C	2.29 (0.2-26.43)	3.05 (0.24-38.51)	5.15 (0.26-102.22)	5.93 (0.23-151.9)	NA
DEFICIENCIA PROTEINA S	3.55 (0.35-35.72)	2.09 (3.7-109.1)	2.83 (0.76-10.57)	2.11 (0.47-9.34)	NA

- **FACTOR MASCULINO:** Controversia en contribución masculina a PGR. Se puede evaluar con espermatograma, fragmentación espermática y FISH. Se ha encontrado casos con mayor porcentaje de fragmentación espermática, mayor porcentaje de alteración al FISH. Además, mayores alteraciones en la movilidad y morfología anormal. Hasta un 40% espermatogramas anormales pueden presentar aneuploidías. Se puede solicitar el estudio en PGR idiopática. (18,19,20)

- **FACTOR ASOCIADO ALOINMUNIDAD:** La aloinmunidad se ha asociado a PGR en algunos casos. Es una respuesta inmune a los antígenos no propios de miembros de la misma especie, que se denominan aloantígenos o isoantígenos, entre ellos pueden incluirse los presentados durante un embarazo. Se ha visto un aumento de células NK en sangre periférica y endometrio. Asimismo, un aumento de citoquinas TH1. (21,22)

- **FACTOR IDIOPÁTICO: PGR IDIOPÁTICA:** Muchas pacientes no se identifica un factor relacionado. Constituye un 50% de causas parentales. Se diagnostica cuando no se evidencia alteración genética, anatómica, endocrina, autoinmune y trombofilia no es detectado. Es importante distinguir entre mujeres sanas con PGR ATRIBUIDO AL AZAR (aneuploidia) o un PGR RECURRENTE CON CAUSA SUBYACENTE. Se pueden plantear varios subtipos de PGR idiopática. (23).
 - *PGR IDIOPÁTICA ATRIBUIDO AL AZAR:* (23)
 - No factor identificable, se presenta en mujeres jóvenes. Mujeres con PGR idiopática tienen un chance de 70% de nacido vivo con 2 abortos y 30% con 3 abortos.
 - Los embriones tienen aneuploidia.
 - Buen pronóstico.
 - No necesidad de tratamiento farmacológico.
 - Estudios indican que los tratamientos con aspirina, heparina e IVIG no mejora la tasa de nacido vivo.
 - Hasta 4 abortos se puede considerar que se puede atribuir al azar.

 - *PGR IDIOPÁTICA ATRIBUIDO A BAJA RESERVA OVÁRICA:* (23,24)
 - Existe una asociación entre PGR idiopática y baja reserva ovárica.
 - Atribuido a envejecimiento ovárico prematuro, óvulos disminuidos en cantidad y calidad.
 - Niveles mayores de FSH >10 y AMH < 1 ng/mL.

ESTRATIFICACIÓN DE PACIENTES CON PGR IDIOPÁTICA			
TIPOS	EDAD	Nº DE ABORTOS	PATOLOGÍA PROBABLE
TIPO 1	MAYORES > 35 a	≤ 3	CARIOTIPO ANORMAL DEL EMBRIÓN
TIPO 2	JÓVENES < 35 a	> 3	CAUSA NO IDENTIFICABLE

5.3 FISIOPATOLOGÍA:

La fisiopatología depende de la causa subyacente:

CAUSAS EMBRIONARIAS-FETALES: Las alteraciones genéticas embrionarias muchas veces son incompatibles con la vida desencadenando en aborto espontáneo.

CAUSAS PARENTALES:

a. CAUSAS RELACIONADAS:

- **FACTOR GENÉTICO:** Las translocaciones y deleciones en el cariotipo de los padres al no ser compensados terminan en aborto.
- **FACTOR AUTOINMUNE:** El **Síndrome Antifosfolípídico** produce trombosis en la microcirculación de los vasos materno-embriónicos.
- **FACTOR ANATÓMICO:** Las alteraciones uterinas congénitas y adquiridas producen aborto al no tener un lecho adecuado para la implantación embrionaria.
- **FACTOR ENDOCRINOLÓGICO:** Las alteraciones endocrinas producen alteración en la expresión de citoquinas y autoinmunidad; asimismo, la intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia e insulinoresistencia tienen un efecto teratogénico directo.

b. CAUSAS POCO RELACIONADAS:

- **FACTOR ASOCIADO A TROMBOFILIAS:** Las trombofilias pueden asociarse a trombosis de los vasos materno-embriónicos.
- **FACTOR MASCULINO:** Su asociación es controversial, se encuentra en varones con FISH en espermatozoides alterados.
- **FACTOR ASOCIADO ALOINMUNIDAD:** Se ha visto un aumento de células NK en sangre periférica y endometrio. Asimismo, un aumento de citoquinas TH1 y un descenso de citoquinas TH2.
- **FACTOR IDIOPÁTICO: PGR IDIOPÁTICA:** No hay fisiopatología específica, se relaciona a mutaciones al azar (de novo) durante la meiosis ovocitaria con la consiguiente producción de embriones anormales.

5.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS:

Tiene una incidencia general de:

- 2 o más abortos: 5%
- 3 o más abortos: 1%

En nuestra institución se ha encontrado una prevalencia del 6.6% en la consulta externa del Servicio de Medicina Reproductiva. (25)

FACTOR	TRUJILLO 2009 ESSALUD(26)	LIMA 2018 INMP (25)
ABORTO RECURRENTE	9%	6.6%

Además, se ha visto que su prevalencia varía según el número de abortos (23).

INCIDENCIA DE PÉRDIDA GESTACIONAL RECURRENTE DE ACUERDO AL NÚMERO DE ABORTOS	
N° DE ABORTOS	INCIDENCIA
2	1/ 45
3	1/ 300
4	1/ 2 000
5	1/ 13 000
6	1/ 90 000
7	1/ 600 000
8	1/ 4 000 000

Asimismo, se ha visto mayor prevalencia a mayor edad de la paciente. (23)

INCIDENCIA DE PÉRDIDA GESTACIONAL RECURRENTE DE ACUERDO A EDAD MATERNA	
EDAD MATERNA	INCIDENCIA
20	1 / 85 (1.2%)
25	1/ 70
30	1 / 45
35	1 / 16
40	1 / 4
45	1 / 2 (50%)

5.5 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS:

Dependiente de la causa subyacente se pueden describir factores de riesgo:

- Edad mayor de 35 años.
- Antecedentes de enfermedades autoinmunes.
- Antecedentes de enfermedades endocrinas.
- Obesidad.

VI. CONSIDERACIONES ESPECIFICAS

6.1 CUADRO CLÍNICO:

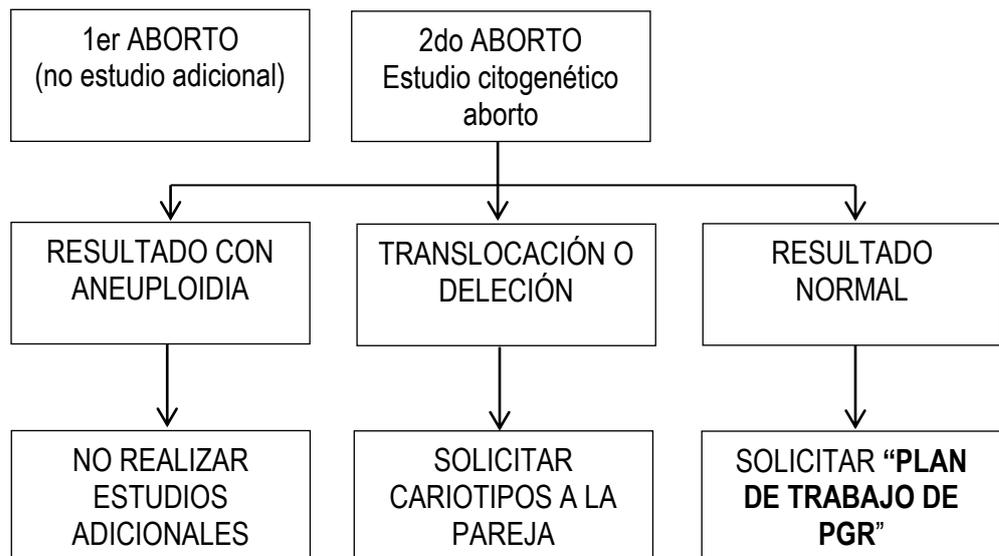
Abortos en 02 o más oportunidades.
Evidenciado por historia clínica.

6.2 DIAGNÓSTICO:

El diagnóstico se realiza al tener 2 o más abortos. Debe realizarse un plan de trabajo luego de primera consulta. La solicitud de las pruebas diagnósticas varían de recomendación entre diferentes sociedades médicas. Por lo que debe ser individualizado de acuerdo a la pareja:

- EDAD DE LA MUJER Y SU PAREJA.
- HISTORIA MÉDICA PERSONAL Y FAMILIAR.
- DISPONIBILIDAD DE EXÁMENES DE LABORATORIO.
- RECURSOS ECONÓMICOS DE LA PAREJA.
- ESTADO EMOCIONAL DE LA PAREJA.

Si estamos frente a una paciente con su **segundo aborto**, es recomendable **solicitud un estudio citogenético de los restos endouterinos**, si resulta normal la pareja debe ser estudiada según el plan de trabajo de PGR que se describirá líneas abajo, si resulta anormal no amerita estudio de PGR. (27)



Si no se cuenta con el estudio citogenético previo y la paciente tiene antecedente de 02 abortos, paciente ingresa a plan de trabajo de PGR.

6.3 EXÁMENES AUXILIARES:

PLAN DE TRABAJO DE PERDIDA GESTACIONAL RECURRENTE (PGR)

Teniendo en cuenta las recomendaciones de la ASRM (1) y ESHRE (2), se plantea el plan de trabajo en función del número de abortos con la finalidad de racionalizar la solicitud de los exámenes de laboratorio, es importante tener en cuenta la edad de la mujer y su pareja, historia médica personal y familiar, disponibilidad de exámenes de laboratorio, recursos económicos y estado emocional de la pareja.

Con 2 abortos:

Pacientes con 2 abortos en general tiene buen pronóstico por lo que la solicitud de exámenes básicos (que evalúan las 4 causas relacionadas) sería en la mayoría de casos suficiente.

EXÁMENES BÁSICOS
(todos los pacientes)

CAUSAS	EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA
CROMOSÓMICO	Cariotipos (mujer y váron). Estudio citogenético aborto.
AUTOINMUNE	Ant. Anticardiolipina Ig M, Ig G. Ant. Antib2-glicoproteína Ig M, Ig G. Anticogulante lúpico.
ANATÓMICO	Histerosonografía 3D. Eco TV 3D. HSG, Histeroscopia.
ENDOCRINOLÓGICO	TSH, PROLACTINA, Anti-APO, INH basal, glucosa basal.

2 ABORTOS

Con 3 o más abortos:

Pacientes con 3 abortos o más tienen pronóstico menor por lo que la solicitud de exámenes básicos (que evalúan las 4 causas relacionadas) se puede complementar con el estudio de exámenes adicionales en busca de causas poco relacionadas. Se puede profundizar el estudio.

EXÁMENES BÁSICOS
(todos los pacientes)

CAUSAS	EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA
CROMOSÓMICO	Cariotipos (mujer y váron). Estudio citogenético aborto.
AUTOINMUNE	Ant. Anticardiolipina Ig M, Ig G. Ant. Antib2-glicoproteína Ig M, Ig G. Anticogulante lúpico.
ANATÓMICO	Histerosonografía 3D. Eco TV 3D. HSG, Histeroscopia.
ENDOCRINOLÓGICO	TSH, PROLACTINA, Anti-APO, INH basal, glucosa basal.

+/-

3 o MÁS ABORTOS

EXÁMENES ADICIONALES
(algunos pacientes)

TROMBOFÍLICO	Dosaje de Proteína C, S, Antitrombina III. Mutación del gen Factor II, V, THFR.
FX. MASCULINO	Espermatograma FISH espermatozoides, Test frag. espermática.
MICROBIOLÓGICO	Biopsia endometrio, cultivo secreción vaginal, cervical.

Es recomendable solicitar el estudio citogenético de los restos endouterinos si se presenta un aborto nuevamente.

6.4 MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA:

6.4.1 MEDIDAS GENERALES:

El manejo de la PGR es multidisciplinario, pueden estar envueltos múltiples especialidades:

ESPECIALIDADES MÉDICAS:

- GINECO-OBSTETRA CON EXPERIENCIA EN MANEJO.
- GENÉTICA.
- ENDOCRINOLOGÍA.
- HEMATOLOGÍA.
- INMUNOLOGÍA.

COMPLEMENTARIOS:

- PSICOLOGÍA.

Como manejo general se incluyen las siguientes medidas:

- Dejar de fumar.
- Mantener peso adecuado.
- Reducir consumo de cafeína.
- Actividad física.
- No consumir alcohol.

6.4.2 TERAPEUTICA:

El tratamiento va en función de la causa relacionada a PGR encontrada.

PGR CAUSA GENÉTICA

En la PGR de causa genética parental se recomiendan las siguientes estrategias:
(6)

- FIV + DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL: Es la principal estrategia, se realiza un ciclo de FIV y con el posterior
- FIV + OVODONACION Y/O ESPERMODONACIÓN. De acuerdo al caso, muchas alteraciones genéticas parentales tienen alta penetrancia por lo que a veces es necesario optar por donación del gameto de la parte afectada.
- MANEJO EXPECTANTE: Algunas veces, ante la carencia de recursos económicos puede plantearse un manejo expectante ante la posibilidad de un nuevo embarazo, se ha encontrado en serie de casos ante un nuevo embarazo:
 - 60% embriones: cromosómicamente no balanceados.
 - 30% embriones: normales.
 - Pronóstico puede llegar a ser similar a causa no genética.
 - Mujeres menores de 35 años.

PGR CAUSA AUTOINMUNE: SAF

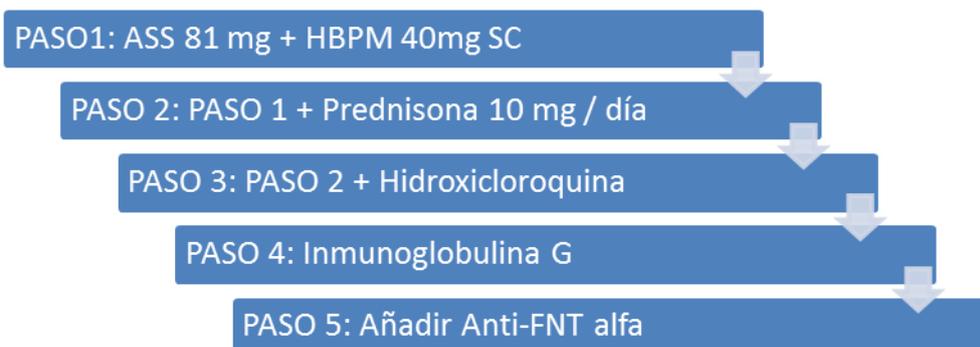
Está ampliamente demostrado que el tratamiento de la PGR asociado a SAF mejora las tasas de nacido vivo; asimismo se ha demostrado que la combinación de aspirina y heparina dan mejor resultados que ser usadas por separado. (7,8)

TASAS DE NACIDO VIVO EN PACIENTES CON SAF Y PGR USANDO HBPM Y ASPIRINA VS ASPIRINA SOLA					
ESTUDIO	Nº PACIENTES	MEDICACIÓN COMENZADA	TRATAMIENTO POR GRUPO	TASA NACIDO VIVO	VALOR p
Empson 2005	119	7	1. HBPM + ASS 2. ASS	73 34	<0.05
Mak 2010	334	6	1. HBPM + ASS 2. ASS	74 55	<0.05
Cohn 2010	176	6	1. HBPM + ASS 2. ASS	79 62	<0.05
Al Abri	88	7	1. HBPM + ASS 2. ASS	75 54	<0.05

Por lo tanto se recomienda el siguiente **esquema inicial**. (7,8)

- Aspirina 81 mg antes embarazo (4ss antes, suspender 2ss antes parto).
- Heparina no fraccionada 5000 UI sc/12h ó HBPM 40 mg SC /24h cuando embarazo positivo (suspender 1 día antes parto).
- Carbonato de calcio 1.5-1.5 gr/día + Vitamina D 1000 UI.

Existen algunos casos que son refractarios al esquema inicial, por lo que puede sugerirse una pauta escalonada:



PGR CAUSA ANATÓMICA:

En cuanto se evidencia una causa anatómica, ésta debe ser corregida quirúrgicamente: (28,29,30)

Causa congénita:

- Utero septado: septoplastía por histeroscopia
- Utero arcuato: metroplastía por histeroscopia
- Utero bicorne y didelfo: controversial, en caso no se evidencia otra causa puede plantearse la cirugía.

Causa adquirida:

- Pólipo endometrial: polipectomía por histeroscopia.
- Síndrome de Asherman: adhesiolisis por histeroscopia.
- Miomatosis uterina: Se recomienda la cirugía en los siguientes casos:

	IMPACTO REPRODUCTIVO	EFFECTIVIDAD QUIRÚRGICA	RECOMENDACIÓN
SUBMUCOSO	AFECCIÓN SIGNIFICATIVA	MEJORA SIGNIFICATIVA	MIOMECTOMIA (histeroscopia)
INTRAMURAL DESPLAZA ENDOMETRIO	AFECCIÓN SIGNIFICATIVA	MEJORA SIGNIFICATIVA	MIOMECTOMIA (laparoscópica)
INTRAMURAL \geq 5 CM NO DESPLAZA ENDOMETRIO	AFECCIÓN	MEJORA	MIOMECTOMIA (laparoscópica)*

PGR CAUSA ENDOCRINA:

Las alteraciones endocrinas deben ser corregidas antes de buscar gestación, puede ser necesario contar con evaluación por endocrinología. (11,12,13)

ALTERACIÓN ENDOCRINOLÓGICA	TRATAMIENTO
HIPOTIROIDISMO, HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO	Levotiroxina: 25-100ug /día
HIPERPROLACTINEMIA	Cabergolina 0.5mg 2v/ss
RESISTENCIA A LA INSULINA	Metformina 850mg-1700mg /día
ANTICUERPOS ANTIPO (+), TSH NORMAL	Observación y control seriado de TSH.

PGR CAUSA TROMBOFÍLICA:

El tratamiento de trombofilias asociado a PGR es controversial, muchas veces se puede plantear una prueba terapéutica con la finalidad de mejorar las tasas de nacido vivo. (31)

CUADRO RESUMEN: MANEJO DE TROMBOFILIAS ASOCIADO A PGR	
ESCENARIO CLÍNICO	TRATAMIENTO
PRE (\geq 2) INEXPLICADO	No heparina, no aspirina
PRE (\geq 3) Y SAF	Aspirina 81 mg pre gestacional (1 mes antes) Heparina BPM c/ test de embarazo positivo
PRE (\geq 2) Y TROMBOFILIA	No aspirina Consentimiento informado para heparina BPM
HISTORIA DE PES, ÓBITO FETAL, DPP, RCIU Y SAF	Aspirina 81 mg pre gestacional (1 mes antes) Heparina BPM c/ test de embarazo positivo
HISTORIA DE PES Y TROMBOFILIA	Aconsejar aspirina
HISTORIA DE DPP, ÓBITO FETAL, RCIU Y TROMBOFILIA	No tratamiento

Muchas veces la prueba terapéutica con heparina BPM puede mejorar las tasas de nacido vivo y algunas veces puede ser la única opción terapéutica de las pacientes.

PGR CAUSA MASCULINA:

Es controversial su asociación a PGR, por tanto su tratamiento puede dar algún beneficio. (18,19,20)

ALTERACIÓN MASCULINA	TRATAMIENTO
ESPERMATOGRAMA ALTERADO	Multivitaminas
FISH ALTERADO	Diagnóstico genético preconcepcional
FRAGMENTACIÓN ESPERMÁTICA ELEVADA	ICSI – MACS

PGR CAUSA ALOINMUNE:

Cuando se sospeche aloinmunidad se debe caracterizar a la paciente si tiene o no evidencia de aloinmunidad.

Se sospecha de aloinmunidad cuando: (32)

- Proporción en sangre periférica de cél. Nk: >12%
- Proporción de sangre periférica de citocinas th1/th2: > 30%

Tratamiento sin sospecha de aloinmunidad:

No ha demostrado beneficio el tratamiento en PGR sin evidencia de aloinmunidad. (33)

- Inmunización con antígenos paternos OR: 1.23 (0.89-1.70)
- Infusión membrana trofoblástica OR: 0.40 (0.11-1.45)
- Inmunoglobulina Intravenosa OR: 0.98 (0.61-1.58)

Tratamiento con sospecha de aloinmunidad:

El tratamiento mejora tasa de nacido vivo en pacientes con anomalía inmune celular documentada. (32, 34)

El tratamiento es a base de INMUNOGLOBULINA G INTRAVENOSA (32)

- IVIG G 400mg/Kg EV C/4 ss
- COMIENZO: 4-5 SS gestación.
- FIN: 30 SEMANAS de gestación.

PGR CAUSA IDIOPÁTICA:

Cuando no se evidencia una causa relacionada estamos frente a un PGR Idiopático, como es sabido puede representar un 50% de los casos. Muchos estudios no han demostrado algún beneficio cuando se utilizan diversos medicamentos como aspirina y enoxaparina en su manejo. Por lo tanto su tratamiento es principalmente empírico. Se puede plantear una prueba terapéutica. (35)

Consejería en Reproducción.

- Soporte psicológico.
- Disminuye en 50% la tasa de aborto (Tender love and care TLC).
- Chance de nacido vivo 50-70%.

Manejo expectante:

- Se puede plantear en casos donde haya solo 02 abortos previos.
- Se da en base a soporte psicológico (TLC).
- Cuando hay 02 abortos el pronóstico es bueno.

PORCENTAJE DE ÉXITO DE EMBARAZO SUBSECUENTE DE ACUERDO A EDAD Y NÚMERO DE ABORTOS EN PACIENTES CON PGR IDIOPÁTICA				
EDAD	2DO ABORTO	3ER ABORTO	4TO ABORTO	5TO ABORTO
20	92%	90%	88%	85%
25	89%	86%	82%	79%
30	84%	80%	76%	71%
35	77%	73%	68%	62%
40	69%	64%	58%	52%
45	60%	54%	48%	42%

Manejo Empírico:

Puede realizarse en casos cuando haya más de 02 abortos. Explicar que se realizará como prueba terapéutica. La mayoría de estudios no ha demostrado beneficio. (36,37,38)

- Progesterona Vaginal 200 mg VV c/24 h hasta 8 - 12 ss.
- Enoxaparina profiláctica 40 mg SC c/24h
- Ácido fólico + Complejo B.

Screening genético preimplantacional:

Su uso es controversial.

6.4.3 EFECTOS ADVERSOS O COLATERALES DEL TRATAMIENTO

Son derivados del tratamiento a cada causa específica.

6.4.4 SIGNOS DE ALARMA

Pérdida gestacional de alto orden..

6.4.5 CRITERIOS DE ALTA

Hijo nacido vivo en casa.

6.4.6 PRONÓSTICO:

Tasa de nacido vivo 2 años: 52%

Tasa de nacido vivo 5 años: 64%

Tasa de nacido vivo según edad: (39)

20-29 años: 72%

30-34 años: 70 %

35-39 años: 60%

40 a >: 40%

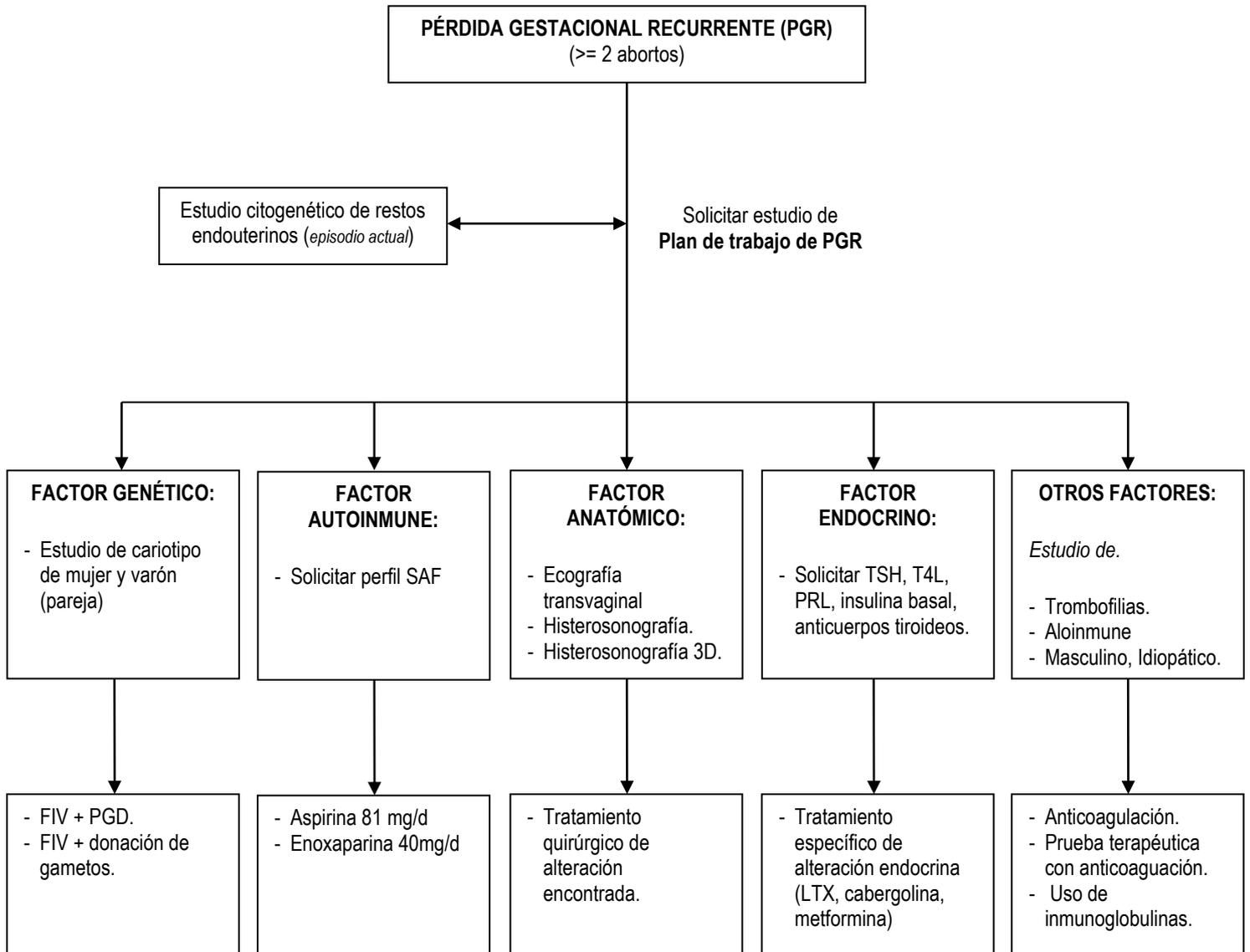
6.5 PREVENCIÓN:

- Realizar una evaluación y tratamiento preconcepcional previo.
- Administrar ácido fólico 0.8 mg día desde 02 meses antes de gestación.
- Administrar Vitamina D.

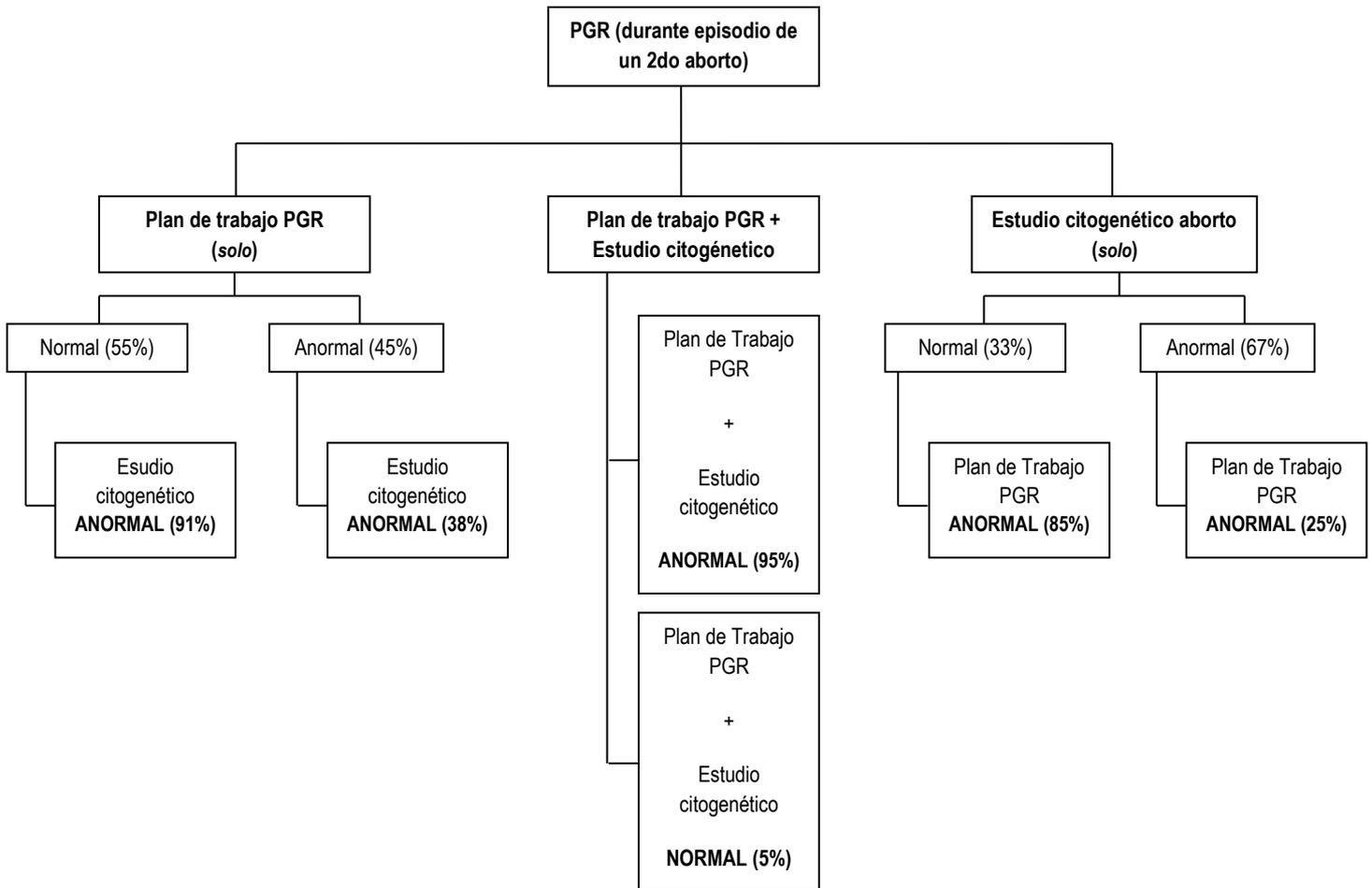
6.6 CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRAREFERENCIA:

No aplica

VII. FLUXOGRAMA



VIII. ANEXOS



* Cuadro modificado de referencia 27. El porcentaje muestra el hallazgo de alguna alteración encontrada luego del estudio.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. ASRM. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012; 98(5): 1103-1111.
2. ESHRE. Recurrent pregnancy loss. Early Pregnancy Guideline Development Group. 2019.
3. SEF, SEGO. Estudio y tratamiento de las pérdidas gestacionales recurrentes. 2008.
4. Page J, Silver R. Genetic causes of recurrent pregnancy loss. *Clin Obst Gynecol* 2016; 59(3):498-508.
5. Hyde K, Schust D. Genetic Considerations in Recurrent Pregnancy Loss. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015;5:a023119.
6. Tur-Torres M, Garrido-Gimenez C, Alijotas-Reig J. Genetics of recurrent miscarriage and fetal loss. *Best Pract Res Obst Gynecol* 2017;42:11-25.
7. Kutteh W, Hinote C. Antiphospholipid antibody syndrome. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2014;41:113-132.
8. Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Alijotas-Reig J. Síndrome antifosfolipídico obstétrico. *Revista Clínica Española* 2016;216(3): 135-145.
9. Jaslow C. Uterine factors. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2014;41: 57–86.
10. Kutteh W. Novel strategies for the management of recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2015;33:161–168
11. Krog M, Nielsen H. Reproductive endocrinology in recurrent pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol* 2016; 59(3):474-486.
12. Ramandeep K, Gupta K. Endocrine dysfunction and recurrent spontaneous abortion: An overview. *Int J App Basic Med Res* 2016;6:79-83.
13. Pluchino N, Drakopoulos P. Hormonal causes of recurrent pregnancy loss (RPL) *Hormones* 2014, 13(3):314-322.
14. Shanine L, Lathi R. Recurrent pregnancy loss: evaluation and treatment. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2015;42: 117–134
15. Farahmand K. Thrombophilic genes alterations as risk factor for recurrent pregnancy loss. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016; 29(8): 1269–1273.
16. Pritchard A, Hendrix P, Paidas M. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss. *Clin Obst Gynecol* 2016;59(3): 487-497.
17. Simcox L, Ormsher L, Tower C. Thrombophilia and pregnancy complications. *Int. J. Mol. Sci.* 2015, 16, 28418–28428.
18. Zidi-Jrah I, et al. Relationship between sperm aneuploidy, sperm DNA integrity, chromatin packaging, traditional semen parameters, and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2016;105:58–64.
19. Ramasamy R, Scovell J, Fluorescence in situ hybridization detects increased sperm aneuploidy in men with recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2015;103:906–9.
20. Gil-Villa A, Cardona-Maya W. Assessment of sperm factors possibly involved in early recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2010; 94:1465–72.
21. Wang J, Kolte A, Larsen E. Immunologic Abnormalities, Treatments, and Recurrent Pregnancy Loss: What Is Real and What Is Not? *Clin Obst Gynecol* 2016; 59(3): 509-523.
22. Comba C, Bastu E. Role of inflammatory mediators in patients with recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2015;104:1467–74.
23. Saravelos S, Regan L. Unexplained recurrent pregnancy loss. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2014; 44:157-166.
24. Bunnewell S, Honess E, Karia A, Keay S, Quenby S. Diminished ovarian reserve in recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2020; S0015-0282(19)32553-1.
25. Instituto Nacional Materno Perinatal. ASISHO 2018

26. Pereda E, Tuesta J. [Tesis bachiller]. Universidad César Vallejo. Trujillo – Perú 2009
27. Khalife D. Review of current guidelines for recurrent pregnancy loss: new strategies for optimal evaluation of women who may be superfertile. *Seminars in Perinatology* 2019;43(2): 105-115.
28. Zepeiridis J, Grimbizis G. Infertility and uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016 Jul;34:66-73.
29. ASRM. Myomas and reproductive function. *Fertil Steril* 2004; 82 (1): 111-116.
30. SOGC. The management of uterine fibroids in women with otherwise unexplained infertility. *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37(3):277–285.
31. Middeldrop S. Anticoagulation in pregnancy complications. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014; (1): 393–399.
32. Sung N, et al. Intravenous immunoglobulin G in women with reproductive failure: The Korean Society for Reproductive Immunology practice guidelines. *Clinical and Experimental Reproductive Medicine* 2017;44(1):1-7.
33. Wong L, Porter T, Scott J. Inmunoterapia para el aborto espontáneo recurrente. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014.
34. Lee S, et al. Intravenous immunoglobulin G improves pregnancy outcome in women with recurrent pregnancy losses with cellular immune abnormalities. *American Journal of Reproductive Immunology* 2016;75: 59–68.
35. Hachem H, Crepaux B, et al. Recurrent pregnancy loss: current perspectives. *International Journal of Women's Health* 2017;9 331–345.
36. Whitley K, Serdar H. Treatment modalities in recurrent miscarriages without diagnosis. *Semin Reprod Med* 2014;32:319–322.
37. Pasquier E, et al. Enoxaparin for prevention of unexplained recurrent miscarriage: a multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. *Blood*. 2015;125(14):2200-2205.
38. Potdar N, Gelbaya T, Konje J, Nardo L. Adjunct low-molecular-weight heparin to improve live birth rate after recurrent implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update* 2013; 19(6):674–684.
39. Kling C, Hedderich J, Kabelitz D. Fertility after recurrent miscarriages: results of an observational cohort study. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;297(1):205-219.

GUIA DE PROCEDIMIENTOS: PROTOCOLOS DE ESTIMULACION OVARICA CONTROLADA EN TRATAMIENTOS DE BAJA COMPLEJIDAD

CÓDIGO PCT:

I. OBJETIVOS

- Proporcionar ovocitos en calidad y cantidad adecuada para un ciclo de reproducción asistida de baja complejidad.
- Desarrollo de 1-3 folículos pre ovulatorios.
- Seleccionar e individualizar de manera adecuada el protocolo de manera que obtenga el mayor beneficio con el menor riesgo posible.
- Minimizar los efectos adversos.

II. INDICACIONES

- Paciente en tratamiento de coito dirigido
- Paciente en tratamiento de inseminación intrauterina.

III. MARCO TEORICO:

Con el fin de realizar una adecuada estimulación ovárica se indicarán según se use un fármaco *vía oral, combinado (oral + gonadotropinas)* o *solo gonadotropinas*. Como se ha visto en los estudios esta clasificación va de menor a mayor efectividad en tasas de embarazo. Sin embargo, pueden utilizarse –en la mayoría de casos- cualquier esquema de estimulación en cada paciente dependiendo también del factor individual, etario y económico.

3.1. ESQUEMAS DE ESTIMULACIÓN OVÁRICA AGENTES ORALES: (1-4)

INDICACIONES:

- Es preferible en pacientes menores de 30 años.
- Síndrome de ovario poliquístico.
- Anovulación crónica.
- Útil en caso de pacientes con bajos recursos económicos.
- Integridad del sistema hipotálamo-hipófisis-gonadal (normogonadotrópica).

A. LETROZOL: (1-4)

Aumenta la liberación de gonadotropinas. Primera línea en inducción de ovulación en PCOS y resistencia a citrato de clomifeno.

Tasa de embarazo similar a gonadotropinas, bajo costo y efectos adversos. Restaura ciclos monofoliculares en conjunción con FSH. Puede aumentar el número de folículos preovulatorios. Aumenta andrógenos intraovarios y su sensibilidad al FSH.

Dosis: 2.5-5 mg/día por 5 días. (monodosis 20mg).

Protocolo extendido: de 7-10 días.

Monitoreo: Realizar monitoreo ecográfico (ovárico y de morfología endometrial). Administrar HCG cuando folículos mide > igual 18mm

Eficacia: Ovulación 80%. Y Embarazos 20% por ciclo. Mejor tasa de embarazo que Citrato de clomifeno.

Duración: Ciclo estándar 5 días, extendido por 10 días. Realizar por 3 ciclos.
Efectos adversos: Náuseas, pedir BHCG antes de iniciar estimulación

ESQUEMA DE ESTIMULACIÓN OVÁRICA CON LETROZOL

FECHA/ECO		X				X			X		X		X		X
DIA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Letrozol 2.5 mg		1-2 tab													
HMG 75UI														IIU Ó CD	
FSH 75 UI															
HCG 5 000 UI												1 amp			
Gros.endome.															
Folículos.												18 mm			

B. CITRATO DE CLOMIFENO: (1-4)

Opción de tratamiento en anovulación y deseo de gestación. Administración vía oral con pocos efectos adversos, monitoreo, perfil de uso seguro.

Factores relacionados: Obesidad, hiperandrogenismo, edad, volumen ovárico y estado menstrual.

Selección: IMC, edad como factor de fertilidad asociado a mayor edad uso de gonadotrofinas o FIV.

Dosis: Inicio 50mg/día por 5 días. Iniciar entre el 2 al 5 día del ciclo. Máximo: 150 mg/día. No sobrepasar 750 mg por ciclo dado el riesgo de toxicidad.

Monitoreo: Realizar monitoreo ecográfico (ovárico y de morfología endometrial). Administrar HCG cuando folículos mide > igual 18mm.

Eficacia: Ovulación 75-80%. Tasa de embarazo hasta 22% por ciclo.

Duración del Tratamiento: Máximo 3 ciclos. La tasa de embarazo acumulada de 50-60% hasta 3 ciclos.

Efectos adversos: Bochornos, cefalea, disturbios visuales, embarazo múltiple menor del 10%, SHO raro, 20-25% refractario al tratamiento.

ESQUEMA DE ESTIMULACIÓN OVÁRICA CON CITRATO DE CLOMIFENO

FECHA/ECO		X				X			X		X		X		X
DIA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Citrato de clomifeno 50mg		1-2 tab													
HMG 75UI														IIU Ó CD	
FSH 75 UI															
HCG 5 000 UI											?	?	1 amp		
Gros.endome.															
Folículos.													18 mm		

3.2. ESTIMULACIÓN OVÁRICA COMBINADA: (1-4)

INDICACIONES:

- Es preferible en pacientes entre 30-38 años.
- Útil en caso de pacientes con bajos recursos económicos.
- Integridad del sistema hipotálamo-hipófisis-gonadal (normogonadotrópica).
- Puede disminuir los costos disminuyendo la dosis de gonadotropinas.

A. CITRATO DE CLOMIFENO + MENOTROPINA / FSH: (1-4)

Algunas pacientes resistentes al CC o con ESCA pueden beneficiarse del uso combinado de CC y gonadotropinas (hMG o FSH purificada o recombinante). El tratamiento debe individualizarse según las características de la paciente y su evolución según el monitoreo ecográfico.

ESQUEMA DE ESTIMULACIÓN OVÁRICA CON CC + MENOTROPINA / FSH

FECHA/ECO		X				X			X		X		X		X
DIA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Citrato de clomifeno 50mg		1-2 tab							IIU Ó CD						
HMG 75UI							1	1	1	?					
FSH 75 UI							1	1	1	?					
HCG 5 000 UI											1 amp				
Gros.endome.															
Folículos.											18 mm				

B. LETROZOL + MENOTROPINA / FSH: (1-4)

Al igual que con el CC, se puede utilizar junto con las gonadotropinas (HMG o FSH purificada o recombinante) para disminuir la cantidad de ampollas de Gn sin bajar el número de folículos preovulatorios y abaratar el costo del tratamiento.

ESQUEMA DE ESTIMULACIÓN OVÁRICA CON LETROZOL + MENOTROPINA / FSH

FECHA/ECO		X				X			X		X		X		X
DIA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Letrozol 2.5 mg		1-2 tab							IIU Ó CD						
HMG 75UI							1	1	1	?					
FSH 75 UI							1	1	1	?					
HCG 5 000 UI											1 amp				
Gros.endome.															
Folículos.											18 mm				

3.3. ESTIMULACIÓN OVÁRICA SOLO GONADOTROPINAS:

INDICACIONES:

- Puede indicarse en pacientes mayores de 38 años.
- Baja reserva ovárica.
- Hipopituitarismo.
- Endometriosis mínima-leve en tratamiento de baja complejidad.
- Fracaso o resistencia al tratamiento con fármacos vía oral.
- Anovulación crónica.
- De elección cuando se plantea inseminación intrauterina.
- Debe haber accesibilidad a gonadotropinas.

No hay diferencia en cuanto a tasa de embarazo entre una gonadotropina urinaria (HMG, FSH urinaria) ó una recombinante (FSHr), por lo que su uso debe orientarse en función de la indicación clínica de la paciente, costos y accesibilidad al medicamento.

A. MENOTROPINA (HMG) (1-4)

Útil en casos de baja, normo y alta reserva ovárica, pacientes mayores de 38 años, fracaso a fármacos vía oral, menor costo en comparación a gonadotropinas recombinantes, mayor accesibilidad, generalmente no requiere refrigeración.

Dosis: 75UI-150 UI.

Selección de dosis de inicio: IMC, edad mayor de 38 años, presencia de SOP, reserva ovárica.

Dosis: Inicio 75UI/día por 8 días. La duración y la dosis pueden variar según la respuesta. Iniciar entre el 2 al 3 día del ciclo. Máximo: 150 UI/día. Se prefieren usar dosis fijas. Esquemas de step up y step down pueden usarse en SOP.

Monitoreo: Realizar monitoreo ecográfico (ovárico y de morfología endometrial). Administrar HCG cuando folículos mide > igual 18mm.

Eficacia: Ovulación 90%. Tasa de embarazo hasta 10% por ciclo.

Duración del Tratamiento: Máximo 3 ciclos. La tasa de embarazo acumulada de 50-60% hasta 3 ciclos.

Efectos adversos: Embarazo múltiple, Síndrome de hiperestimulación ovárica.

ESQUEMA DE ESTIMULACIÓN OVÁRICA CON MENOTROPINA (HMG)

FECHA/ECO		X							X		X				
DIA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
C C 50mg															
HMG 75UI		1-2 AMP	?	?	?										
FSH 75 UI															
HCG 5 000 UI												1 amp			
Gros.endome.															
Folículos.												18 mm			

IIU Ó CD

B. FSHr (1-4)

Útil en casos de baja, normo y alta reserva ovárica, de elección en SOP, fracaso a fármacos vía oral, mayor costo en comparación a gonadotropinas urinarias, accesibilidad más limitada, generalmente requiere refrigeración.

Dosis: 75UI-150 UI. Puede usarse tanto la forma recombinante como la urinaria.

Selección de dosis de inicio: IMC, edad mayor de 38 años, presencia de SOP, reserva ovárica.

Dosis: Inicio 75UI/día por 8 días. La duración y la dosis pueden variar según la respuesta. Iniciar entre el 2 al 3 día del ciclo. Máximo: 150 UI/día. Se prefieren usar dosis fijas. Esquemas de step up y step down pueden usarse en SOP.

Monitoreo: Realizar monitoreo ecográfico (ovárico y de morfología endometrial). Administrar HCG cuando folículos mide > igual 18mm.

Eficacia: Ovulación 90%. Tasa de embarazo hasta 10% por ciclo.

Duración del Tratamiento: Máximo 3 ciclos. La tasa de embarazo acumulada de 50-60% hasta 3 ciclos.

Efectos adversos: Embarazo múltiple, Síndrome de hiperestimulación ovárica.

ESQUEMA DE ESTIMULACIÓN OVÁRICA CON FOLITROPINA (FSHr)

FECHA/ECO		X							X		X					
DIA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
C C 50mg																
HMG 75UI																
FSH 75 UI		1-2 AMP	?	?	?		IU Ó CD									
HCG 5 000 UI												1 amp				
Gros.endome.																
Folículos.												18 mm				

IV. CONSIDERACIONES GENERALES PARA EL INICIO DEL PROTOCOLO DE ESTIMULACIÓN:

ESQUEMA GENERAL DE TRABAJO:

- Plan de trabajo:
 - Análisis para iniciar estimulación en baja complejidad.
 - Ecografía TV previa con conteo de folículos antrales.
 - Histerosalpingografía: al menos una trompa permeable, ideal ambas.
 - Espermatograma.
 - Exámenes hormonales.
 - Iniciar llenado del protocolo de estimulación ovárica a utilizar.
- Evaluación Inicial: 2do día de menstruación
 - Evaluación ecográfica (Eco basal): Estudio de anatomía, reserva ovárica, medición de línea endometrial, valoración de reposo ovárico.

- Inicio del ciclo:
 - Inicio 2do día de la menstruación.
 - Receta de estimulación ovárica de acuerdo al PROTOCOLO seleccionado, ajustar dosis según respuesta individual.
 - Valoración de seguimiento folicular de acuerdo al protocolo.
 - Administración de HCG urinaria 5000 UI IM (ó HCG r 250 ug SC) cuando existan por lo menos 1-3 folículos mayor o igual a 18 mm de diámetro.
- Coito dirigido o IIU: Dejar indicaciones. Realizar a las 36 horas post administración de HCG.
- Soporte de fase lútea: Recomendable en casos de IIU con gonadotropinas. Dosis 400 mg vaginal c/24h.

V. CONTRAINDICACIONES

- Trompas obstruidas.
- Factor masculino severo.
- Cualquier indicación para tratamiento de alta complejidad.

VI. PERSONAL RESPONSABLE

Médico Gineco Obstetra de la Unidad de Reproducción Humana del INMP.
 Licenciada de Enfermería de la Unidad de Reproducción Humana del INMP.
 Biólogo de la Unidad de Reproducción Humana del INMP.

VII. MATERIAL Y EQUIPO

- Citrato de clomifeno 50mg
- Letrozol 2.5 mg
- Menotropina (HMG).
- FSH recombinante 75 UI.
- Hormona gonadotropina coriónica HCG 5 000 UI.
- Progesterona micronizada 200 mg.
- Ecógrafo con sonda transvaginal para monitoreo folicular.

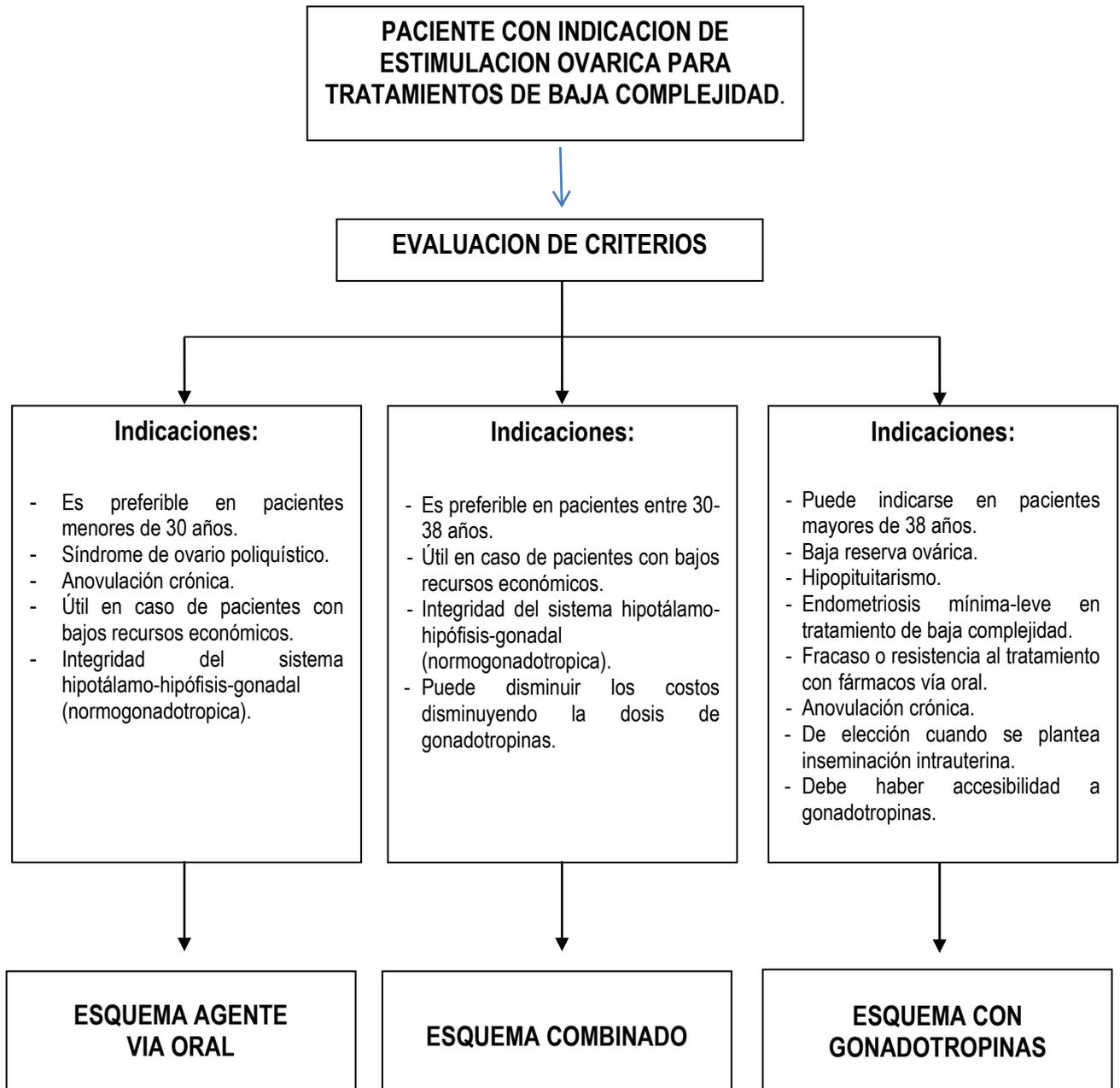
VIII. PROCEDIMIENTO

- Administración de medicamentos según esquema y dosis indicadas en hoja de monitoreo ovulatorio.

IX. COMPLICACIONES

- Síndrome de Hiperestimulación ovárica.
- Torsión anexial.
- Embarazo ectópico.
- Embarazo múltiple.
- Baja respuesta a estimulación ovárica.

X. FLUJOGRAMA SELECCIÓN DE ESQUEMA DE ESTIMULACION OVÀRICA:



XI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Grupo Pranor. Estimulación Ovárica para técnicas de Reproducción Asistida. Edición médica y gráfica REP SAC. 2014.
2. Grupo de trabajo para normatizaciones SAMER. Estimulación de la ovulación para la baja complejidad 2005.
3. Remohi J, Beliver J, Matorras R, Ballesteros A, Pellicer A. Manual práctico de Esterilidad y Reproducción. 4ta edición. Editorial Médica Panamericana 2016.
4. Noriega L, Llerena G, Praza L. Tratado de Reproducción Humana Asistida. Grupo Pranor. 1era edición. Edit. Grupo Pranor 2013.

GUÍA DE PROCEDIMIENTO: COITO PROGRAMADO

CÓDIGO PCT:

I. OBJETIVO

Sincronizar el coito con el período de mayor fertilidad de la mujer (ventana de fertilidad) con el objetivo de lograr un embarazo.

II. INDICACIONES

1. Infertilidad por disfunción ovulatoria tipo 2 según la OMS, siendo la patología más frecuente el Síndrome de Ovario Poliquístico. Otros: hiperprolactinemia, hipotiroidismo. Se debe acompañar de inducción de la ovulación.
2. Infertilidad inexplicada de buen pronóstico.
3. Infertilidad por factor masculino leve.

III. CONTRAINDICACIONES

- Disfunción ovulatoria tipo 1 según la OMS (hipogonadotrófica)
- Disfunción ovulatoria tipo 3 según la OMS (hipergonadotrófica)

IV. FACTORES PRONÓSTICOS

Son factores de buen pronóstico:

- Edad de la mujer menor de 35 años
- Duración de infertilidad menor de 3 años
- Infertilidad secundaria
- Ambas trompas permeables.
- IMC < 30 kg/cm²
- Espermatograma normal: Número de espermatozoides >15x10⁶ /ml, espermatozoides motiles y progresivos >32%, morfología normal >4% (OMS 2010)

V. PERSONAL RESPONSABLE

Médico Gineco Obstetra del Servicio de Medicina Reproductiva del INMP.

VI. MATERIAL Y EQUIPO

- Ecógrafo de la Unidad de Reproducción Humana del INMP.
- Camilla ginecológica

VII. PROCEDIMIENTO

Previa evaluación de la pareja infértil e identificado el factor, las pacientes indicadas para coito programado seguirán los siguientes procesos:

- El coito programado puede ser con ciclo natural o estimulado de acuerdo a criterio médico.
- El coito programado debe ser realizado bajo monitoreo ultrasonográfico (**Seguimiento Ovulatorio**). El seguimiento ovulatorio debe iniciarse el 2do o 3er día del ciclo para poder evaluar: el recuento de folículos antrales (AFC), la presencia de folículos persistentes, la presencia de pólipos endometriales e iniciar los inductores de ovulación de ser necesarios.
- El tipo de inductor de la ovulación a utilizar generalmente es de tipo oral: Citrato de clomifeno, Tamoxifeno o Letrozol.
- El inductor de la ovulación se administra por cinco días, iniciándose el tercer día del ciclo: a dosis graduables de acuerdo a respuesta folicular y criterio médico. (Citrato de clomifeno: 50 a 100 mg/d; Tamoxifeno: 20-40 mg/d; Letrozol: 2.5 – 5 mg/d)
- Las siguientes evaluaciones ultrasonográficas deben realizarse el día 10, 12, 14, 16. Si se realizan en otros días es de acuerdo a criterio médico.
- Se debe evaluar el crecimiento folicular, el grosor y aspecto endometrial, la presencia de moco cervical y de líquido en el fondo de saco de Douglas.
- El coito debe iniciarse con la presencia de endometrio trilaminar y moco cervical, lo cual generalmente ocurre con folículos de 16 a 18 mm y debe preceder aproximadamente en 3 días a la ovulación.
- La frecuencia coital debe ser diaria o interdiaria por lo menos durante cinco días (ventana de fertilidad).
- La ovulación puede gatillarse con hCG 5000 UI IM de acuerdo a criterio médico y se debe colocar cuando el folículo mide 18-20 mm.
- El soporte de fase lútea no está indicado en los ciclos de baja complejidad, y en todo caso se administrará de acuerdo a criterio médico.
- La ovulación se presume si se observan los siguientes hallazgos ecográficos: disminución del tamaño del folículo preovulatorio, anillo vascular perifolicular, líquido libre en fondo de saco de Douglas.
- Se sugiere un test de embarazo si se produce el retraso menstrual en el ciclo siguiente.

VIII. COMPLICACIONES

- Síndrome de Hiperestimulación Ovárica es muy raro en los coitos programados con ciclo estimulado con inductores de ovulación oral.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Dickey R, Brinsden P, Pyrzak R. Manual of Intrauterine Insemination and Ovulation Induction. Cambridge University Press 2010.
2. Crosignani PG, Walters DE, Soliani A. The ESHRE multicentre trial on the treatment of unexplained infertility: a preliminary report. European Society of Human Reproduction and Embryology. Hum Reprod 1991;6:953-8.
3. Crosignani PG, Walters DE. Clinical pregnancy and male subfertility; the ESHRE multicentre trial on the treatment of male subfertility. European Society of Human Reproduction and Embryology. Hum Reprod 1994;9: 1112-8.
4. Steures P, van der Steeg JW, Mol BW, Eijkemans MJ, van der Veen F, Habbema JD, Hompes PG, Bossuyt PM, Verhoeve HR, van Kasteren YM, van Dop PA. CECERM (Collaborative Effort in Clinical Evaluation in Reproductive Medicine). Prediction of an ongoing pregnancy after intrauterine insemination. Fertil Steril 2004;82:45-51.
5. Khalil MR, Rasmussen PE, Erb K, Laursen SB, Rex S, Westergaard LG. Homologous intrauterine insemination. An evaluation of prognostic factors based on a review of 2473 cycles. Acta Obstet Gynecol Scand 2001;80: 74-81.
6. O'Brien P, Vandekerckhove P. Intra-uterine versus cervical insemination of donor sperm for subfertility. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2): CD000317.
7. Requena A, Martinez-Salazar J, Parraga M, Isaza V, Landazabal A, Villasante A, Garcia-Velasco JA, Simon C, Pellicer A, Remohi J. Inseminacion artificial. In: Remohi J, Pellicer A, Simon C, Navarro J, eds. Reproduccion Humana. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2002:263-72.
8. Mohan S. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination. Journal of Humn Reproductive Sciences Vol 3, Sep-Dec 2010, 129-134
9. Bendsorp A, Cohlen BJ. Intrauterine insemination for male subfertility. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007
10. Helmerhorst FM. Intrauterine insemination versus timed intercourse or expectant management for cervical hostility in subfertile couples. The Cochrane Library 2009
11. Custers et al. Immobilization versus immediate mobilization after intrauterine insemination: randomized controlled trial. British Medical Journal 2009.

GUÍA DE PROCEDIMIENTO: INSEMINACIÓN INTRAUTERINA

CÓDIGO PCT:

I. OBJETIVO

La inseminación intrauterina consiste en el depósito de semen capacitado, en la cavidad endouterina, en el periodo periovulatorio, con el objetivo de producir una gestación.

II. INDICACIONES

1. Infertilidad por factor masculino leve a moderado: Siempre que el recuento de los espermatozoides móviles recuperados (REM) sea mayor que 3 millones.
2. Infertilidad inexplicada.
3. Endometriosis, sin alteración de permeabilidad tubárica ni reserva ovárica.
4. Infertilidad por factor cervical (controversial)
5. Factor coital(imposibilidad de depositar el semen en la vagina).
6. Otras indicaciones de acuerdo a criterio médico.

III. CONTRAINDICACIONES

1. Enfermedad pélvica inflamatoria
2. Infección cérvico vaginal activa

IV. FACTORES PRONÓSTICOS

Son factores de mal pronóstico:

- Edad de la mujer mayor de 40 años
- Duración de infertilidad mayor de 5 años
- Infertilidad primaria
- REM menos de 3 millones.
- Presencia de una trompa obstruida.
- Endometriosis moderada a severa
- Antecedente de cirugía pélvica
- Ciclos de inseminación intrauterina previos al tratamiento: > 3

V. PERSONAL RESPONSABLE

- Médico Gineco Obstetra del Servicio de Medicina Reproductiva del INMP.
- Enfermera.
- Biólogo andrólogo.

VI. MATERIAL Y EQUIPO

- Camilla ginecológica
- Espéculo de Graves
- Pinza Pozzi
- Pinza Allis
- Pinza Foerster
- Riñonera mediana
- Torundas de algodón
- Gasas
- Guantes estériles
- Catéter de inseminación
- Jeringa de 1cc
- Solución salina
- Dilatadores de Hegar (opcional)

VII. REQUISITOS PARA REALIZAR LA INSEMINACION INTRAUTERINA

- Edad de la paciente que no supere los 40 años.
- Reserva Ovarica adecuada :
- Por lo menos una trompa permeable.
- Valores de Espermatograma : REM > 3 Millones/ ml.
- Desarrollo folicular de 1 a 3 folículos preovulatorios.
- El semen debe ser de la pareja o conyuge.
- Serologia negativa para VIH, Hep B y Hep C, salvo se realizen tecnicas de tratamiento de semen.

VIII. PROTOCOLO DE INSEMINACION INTRAUTERINA.

- La Inseminacion Intrauterina debe realizarse de preferencia con estimulación ovárica con gonadotrofinas, pudiéndose asociar inductores de ovulación orales como el Citrato de Clomifeno o Letrozol.
- El seguimiento ovulatorio ecografico debe iniciarse el 2do o 3er día del ciclo para poder evaluar: el recuento de folículos antrales (AFC), la presencia de folículos persistentes, la presencia de pólipos endometriales e iniciar los inductores de ovulación .
- La gonadotrofina se inicia su administración entre el 3er o 7mo dia para lo cual debemos de tener en cuenta la reserva ovárica y si se desea lograr un ciclo monofolicular o multifolicular. Las dosis que se administran van desde las 50 UI hasta las 150 UI de acuerdo a criterio medico.
- Los inductores de ovulación orales pueden asociarse a las gonadotrofinas, iniciándose desde el 2do o 3er día del ciclo a dosis graduables y por tiempo variable de acuerdo a

criterio médico. (Citrato de clomifeno: 50 a 100 mg/d; Tamoxifeno: 20-40 mg/d; Letrozol: 2.5 – 5 mg/d).

- Las siguientes evaluaciones ultrasonográficas deben realizarse el día 10, 12, 14, 16. Si se realizan en otros días es de acuerdo a criterio médico.
- Se debe evaluar el crecimiento folicular, el grosor y aspecto endometrial, la presencia de moco cervical.
- La ovulación puede gatillarse con hCG 5000 UI IM y se debe colocar cuando el folículo mide 18-20 mm. La inseminación se programara de 24 a 36 horas después de la colocación de la hCG.
- El soporte de fase lutea es opcional y será de acuerdo a criterio médico.

IX. PROCEDIMIENTO DE LA IIU.

- Paciente en posición de dorsolitotomía
- Asepsia de vulva y periné con suero fisiológico
- Colocación de espéculo vaginal
- Asepsia de vagina y cérvix con suero fisiológico
- Introducción de semen capacitado mediante catéter de inseminación intrauterina a través del orificio cervical. Se recomienda evitar el uso de pinza de Pozzi para traccionar el cérvix.
- Retiro de instrumental
- Luego de depositar el semen en la cavidad intrauterina la paciente debe reposar 15 minutos.

X. COMPLICACIONES

- Perforación uterina.
- Enfermedad inflamatoria pélvica
- Sangrado post inseminación

Manejo de las Complicaciones:

1. Perforación Uterina:
 - Manejo expectante si la perforación es advertida.
2. Enfermedad inflamatoria pélvica
 - Se puede tratar ambulatoriamente mediante el uso racional de antibióticos según esquema.
3. Sangrado post inseminación:
 - Generalmente es escaso y sólo amerita tranquilizar a la paciente.

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Dickey R, Brinsden P, Pyrzak R. Manual of Intrauterine Insemination and Ovulation Induction. Cambridge University Press 2010.
2. Crosignani PG, Walters DE, Soliani A. The ESHRE multicentre trial on the treatment of unexplained infertility: a preliminary report. European Society of Human Reproduction and Embriology. Hum Reprod 1991;6:953-8.
3. Crosigniani PG, Walters DE. Clinical pregnancy and male subfertility; the ESHRE multicentre trial on the treatment of male subfertility. European Society of Human Reproduction and Embriology. Hum Reprod 1994;9: 1112-8.
4. Steures P, van der Steeg JW, Mol BW, Eijkemans MJ, van der Veen F, Habbema JD, Hompes PG, Bossuyt PM, Verhoeve HR, van Kasteren YM, van Dop PA. CECERM (Collaborative Effort in Clinical Evaluation in Reproductive Medicine). Prediction of an ongoing pregnancy after intrauterine insemination. Fertil Steril 2004;82:45-51.
5. Khalil MR, Rasmussen PE, Erb K, Laursen SB, Rex S, Westergaard LG. Homologous intrauterine insemination. An evaluation of prognostic factors based on a review of 2473 cycles. Acta Obstet Gynecol Scand 2001;80: 74-81.
6. O'Brien P, Vandekerckhove P. Intra-uterine versus cervical insemination of donor sperm for subfertility. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2): CD000317.
7. Requena A, Martinez-Salazar J, Parraga M, Isaza V, Landazabal A, Villasante A, Garcia-Velasco JA, Simon C, Pellicer A, Remohi J. Inseminacion artificial. In: Remohi J, Pellicer A, Simon C, Navarro J, eds. Reproduccion Humana. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2002:263-72.
8. Mohan S. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination. Journal of Humn Reproductive Sciences Vol 3, Sep-Dec 2010, 129-134
9. Bendsdorp A, Cohlen BJ. Intrauterine insemination for male subfertility. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007
10. Helmerhorst FM. Intrauterine insemination versus timed intercourse or expectant management for cervical hostility in subfertile couples. The Cochrane Library 2009
11. Custers et al. Immobilization versus immediate mobilization after intrauterine insemination: randomized controlled trial. British Medical Journal 2009

GUIA DE PROCEDIMIENTOS: PROTOCOLOS DE ESTIMULACION OVARICA CONTROLADA EN TRATAMIENTOS DE ALTA COMPLEJIDAD

CÓDIGO PCT:

I. OBJETIVOS

- Proporcionar ovocitos en calidad y cantidad adecuada para un ciclo de reproducción asistida.
- Seleccionar e individualizar de manera adecuada el protocolo de manera que obtenga el mayor beneficio con el menor riesgo posible.
- Minimizar los efectos adversos.

II. INDICACIONES

- Obstrucción de trompas, salpinguectomía bilateral.
- Cirugía Tubaria fallida.
- Síndrome adherencial severo.
- Oligoanovulación.
- Baja reserva ovárica.
- Síndrome de Ovario Poliquístico.
- Endometriosis grado III y IV de la AFS.
- Factor masculino moderado.
- ESCA que no responde a la IIU.
- Falla al tratamiento de reproducción asistida de baja complejidad.

III. MARCO TEORICO:

Con la finalidad de mejorar los esquemas adecuados que obtengan los mayores beneficios y riesgos mínimos, se establecen tipos de pacientes de acuerdo a su grado de reserva ovárica y respuesta posible:

RESERVA OVARICA NORMAL: Pacientes con respuesta adecuada, CFA de 6 a 18.

RESERVA OVARICA ALTA: Pacientes con respuesta aumentada, CFA mayor a 18 ovocitos.

RESERVA OVARICA BAJA: Pacientes con respuesta deficiente, CFA menor de 6 ovocitos.

RESERVA OVARICA NORMAL (PACIENTE ESTANDAR):

Es aquella que responde de manera normal frente a estimulación con gonadotropinas (potencialmente normorrespondedora), responde al tratamiento de manera apropiada con el mínimo de riesgo y el máximo de seguridad. El diagnóstico es de exclusión, se realiza luego de descartar aquellas pacientes con riesgo de hiperrespuesta y a las que tienen pobre respuesta frente a una dosis estándar de gonadotropinas.(1,2,3)

Criterios:

- Paciente menor igual de 37 años.
- FSH < 10 UI
- RFA > 10 y < 20 en ambos ovarios.
- AMH > 1 y < 3.5 ng/mL
- Paciente en que se aspiran entre 4 y 18 ovocitos.
- Paciente con respuesta adecuada a un protocolo de estimulación ovárica con dosis convencionales de gonadotropinas (150-300UI FSH)

Criterios clínicos de selección de esquema:

- Edad
- IMC
- Valoración de biomarcadores de reserva ovárica.
- Respuesta ovárica a ciclo de estimulación previa.

Inicio:

- 2do o 3er día del ciclo menstrual
- 2do día de haber suspendido la administración de anticonceptivos.

Dosis inicial:

- Dosis inicial de FSH o HMG de 150 a 250 UI/día.(4)
- Se ha encontrado que la dosis mínima óptima es de 150 UI/día, se asocia con tasas de embarazo y de criopreservación similares a las dosis mayores (5). Ha sido considerado apropiada por muchos autores.

Gonadotropinas urinarias versus recombinantes

- Las menotropinas (hMG y hMG-HP) contienen actividad tanto de FSH y LH; en cambio, la r-FSH contiene únicamente actividad FSH.
- Cuando se utilizan protocolos con agonistas, varios estudios, incluido un metanálisis Cochrane, han demostrado la superioridad en cuanto a tasa recién nacido vivo de las menotropinas vs las recombinantes.(6-7)
- En ciclos con antagonistas, no se demostró diferencias significativas en cuanto a tasa de recién nacido vivo.(8)

Agonistas de GnRH

- Producen una supresión de secreción de gonadotropinas al ser administradas de manera constantes mas no pulsátil. Previene la secreción prematura de LH. Según el momento de inicio, la duración y la vía de administración, se distinguen 3 protocolos: (9)
- Protocolo largo: Se administra desde la mitad de fase lútea del ciclo previo. Es el protocolo que mejores resultados ha ofrecido en tasas de embarazo como en la prevención de picos de LH, pauta con mayor experiencia. No recomendado en pacientes con baja ni hiperrespuesta. Iniciar día 21 del ciclo anterior (7 a 10 días antes de menstruación ó 5 días antes de tomar el último anticonceptivo).

- Protocolo corto: Se administra desde los primeros 3 días de tratamiento. Se mantiene hasta el día de descarga ovulatoria. Evita una supresión ovárica excesiva y se aprovecha el efecto flare-up.
- Protocolo ultracorto: Se administra sólo durante los primeros 3 días del ciclo. Se utiliza en casos de baja respuesta. No siempre evita el pico de LH. Se utiliza leuprorelina 1 mg/día y se reduce a 0.5mg al inicio de la menstruación. No existe diferencia en el uso de análogos de depósito vs la dosis diarias, sin embargo los primeros se ha asociado a mayor dosis de FSH requerida y tiempo de estimulación.

VENTAJAS Y DESVENTAJAS DEL USO DE AGONISTA DE GNRH	
Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> - Previene eficazmente picos prematuros de LH. - Menores tasas de ovulaciones espontáneas. - Desarrollo folicular sincrónico. - Mayor experiencia. - Flexibilidad para programar fecha de aspiración folicular. 	<ul style="list-style-type: none"> - Aumenta la dosis de gonadotropinas. - Alta incidencia de déficit de fase lútea. - Mayor incidencia de SHO - Efecto flare up condiciona la formación de quistes de ovario.

Antagonistas de GnRH

- Su uso es más sencillo y amigable para el médico. Produce una caída rápida de FSH y LH (10). No precisa suplementación de LH (11). Permite la utilización de análogos de GNRH para desencadenar la ovulación de esta manera se disminuye de manera significativa la incidencia de SHEO y mayor incidencia de ovocitos maduros y mejores tasas de fecundación (12). Inicio de gonadotropinas en el día 2 o 3 del ciclo menstrual. Debe descartarse previamente la presencia de folículos mayores de 10 mm. Se describen 2 tipos de protocolos:
- Protocolo de dosis única: Se administra en dosis única durante la fase folicular tardía. Se administra el antagonista cetrorelix a dosis de 3 mg en el día 7 de estimulación o cuando el folículo dominante alcanza los 14 mm. (13)
- Protocolo de dosis múltiple: Se administra en dosis bajas diarias durante la fase folicular tardía. Es el más utilizado. Se administra dosis diaria de cetrorelix de 0.25 mg ya sea en un esquema fijo (6to día de estimulación) o flexible (con folículos mayores de 14 mm)(14). No existe mayor diferencia en el uso de ambos protocolos (dosis única o múltiple) así como fijo o flexible, asimismo no diferencia de picos prematuros de LH (15).

VENTAJAS Y DESVENTAJAS DEL USO DE ANTAGONISTAS DE GNRH	
Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento más corto - Menor número de punciones - Menor consumo de gonadotropinas - Posibilidad de evaluar la reserva ovárica antes de la EOC. - Permite inducir la ovulación con un agonista de GNRH 	<ul style="list-style-type: none"> - No permite flexibilidad para programar fecha de aspiración - Desarrollo folicular asincrónico

Agonistas versus antagonistas de GnRH

Ambos esquemas muestran similar tasa de recién nacido vivo y embarazo evolutivo, sin embargo con el uso de antagonistas se encontraron menores tasas de SHEO.(16)

Progestinas para la supresión del pico de LH

El uso de las progestinas para suprimir la LH son un nuevo protocolo en que tanto agonistas como antagonistas no son utilizados. Las progestinas pueden suprimir la LH durante toda la estimulación de manera eficiente. El uso de este protocolo significa congelar todos los embriones y transferir en un ciclo subsiguiente. No afectan el número de ovocitos o la cantidad de embriones obtenidos en un ciclo FIV (26,27,28).

La transferencia embrionaria debe ser diferida. Las progestinas suprimen la ruptura folicular mejor que antagonistas de GnRh y da una mayor ventana para uso en baja respondedoras, donde se reporta mayor tasa de luteinización prematura (26,27,28).

Las progestinas comparado a antagonistas de GnRH han demostrado similar tiempo de estimulación, número de ovocitos recuperados, número de ovocitos metafase II, tasa de embarazo clínico, tasa de nacido vivo, tasa de aborto y tasa de embarazo múltiple (26,27,28).

Las progestinas comparado a agonistas de GnRH han demostrado también similar tiempo de estimulación, número de ovocitos recuperados, número de ovocitos metafase II, tasa de embarazo clínico, tasa de nacido vivo, tasa de aborto y tasa de embarazo múltiple (26,27,28).

Entre las progestinas más utilizadas se encuentra la medroxiprogesterona (5mg vo /c 12h), progesterona micronizada (200mg/24h vo) y didrogesterona (20 mg vo /24h), todas ellas con eficacia similar (26,27,28).

PRINCIPALES INDICACIONES PARA EL USO DE PROGESTINAS
<ul style="list-style-type: none">- Estimulación en donantes.- Preservación de la fertilidad.- Ciclos con diagnóstico genético pre implantacional.- Prevención de SHO.- Estrategia de congelar todo.

ESQUEMAS SUGERIDOS EN INMP

En nuestra institución se ha utilizado un protocolo a base de antagonistas a dosis múltiple (Cetrorelix 0.25mg) desde el día 5to; y fija con HMG (día 2) y/o rFSH (día 2), se realiza un monitoreo folicular y se desencadena la ovulación con ovocitos > 18 mm con HCG 10 000 UI o acetato de triptorelina 0.2mg SC. La dosis diaria de FSH debe de estar entre 150-250UI. Se puede agregar HMG desde el inicio o secuencialmente a partir del día 6. La dosis puede variar de acuerdo al seguimiento. De acuerdo a criterio clínico puede utilizarse medroxiprogesterona a dosis de 5mg vo c/12h desde el inicio de estimulación en sustitución del cetrorelix.

RESERVA OVÁRICA BAJA: Pacientes con respuesta deficiente, menos de 4 ovocitos.

Constituyen uno de los grupos de pacientes más difíciles. Se ha investigado múltiples protocolos, sin embargo ninguno de ellos se ha establecido como un protocolo estándar. Se define como la insuficiencia de los ovarios para producir una cantidad suficiente de folículos y ovocitos durante la estimulación ovárica para ciclos FIV/ICSI. Tiene una incidencia entre 5-30%. Según los criterios de Bologna, se considera pobre-respondedora cuando cumplen al menos 2 de los 3 criterios: edad materna > 40 años, mala respuesta en un ciclo FIV/ICSI previo (< igual a 3 ovocitos recuperados) después de ciclo de estimulación convencional y marcadores de reserva ovárica anormal definidos como CFA <5-7 ó AMH < 0.5-1.1. En casos de 2 episodios previos de mala respuesta (<4 ovocitos) se puede considerar a la paciente como pobre respondedora. (17)

Criterios:

- Edad > o igual 38 años.
- CFA < 6.
- FSH: >10-15 UI.
- AMH < 0.8 ng/mL.
- Antecedente de baja respuesta en ciclo anterior.
- Cumplir criterios de Bologna.
- Antecedente de cirugías tubáricas – ooforectomía, quistectomías.

Protocolos de estimulación ovárica:

Se basa en la adecuada elección del análogo de la GnRH, dosis adecuada de gonadotropinas y la adición o no de LH.

- Selección apropiada del análogo de GnRH: En pacientes con baja respuesta, no hay mayor variación con el uso de agonistas versus antagonistas de GnRH. (18-19)
- Selección de dosis óptima de gonadotropinas: Se recomienda el uso de dosis altas de gonadotropinas (300UI), dosis más alta no producen mayor beneficio. (20-21)
- Adición de actividad de LH: No se ha demostrado ningún beneficio claro en la administración de suplementos de LH en pacientes con baja respuesta. (22-23)
- Otros protocolos: Se ha descrito FIV en ciclo natural, uso de corifolitropina alfa, hormona de crecimiento y uso de andrógenos, todos con resultados no significativos y a nivel experimental.

ESQUEMAS SUGERIDOS EN INMP

En nuestra institución se ha utilizado un protocolo a base de antagonistas a dosis múltiple y fija (cetorelix 0.25 mg inicio día 5) con HMG a dosis alta (04 AMP 75 UI), se realiza un monitoreo folicular y se desencadena la ovulación con ovocitos > 18 mm con HCG 10 000 UI o acetato de triptorelina 0.2mg SC. Puede agregarse letrozol 5mg/día al inicio de la estimulación. De acuerdo a criterio clínico puede utilizarse medroxiprogesterona a dosis de 5mg vo c/12h desde el inicio de estimulación en sustitución del cetorelix.

RESERVA OVÁRICA ELEVADA (ALTA RESERVA): Pacientes con respuesta aumentada, más de 18 ovocitos.

Es importante poder prever la respuesta que tendrían las pacientes a la estimulación ovárica controlada, es necesario ajustar el tratamiento según el perfil de cada paciente y llevar un control exhaustivo durante el mismo; de modo prever una respuesta exagerada (hiperrespuesta) que daría lugar a una complicación grave como síndrome de hiperestimulación ovárica y gestación múltiple. Se deben evaluar marcadores como la edad (mejor indicador para baja respuesta), estradiol, FSH, RFA y HAM, antecedente de síndrome de ovario poliquístico y alta respuesta anterior.

Criterios de alta respuesta:

- Edad 18-30 años.
- Bajo peso (IMC<20)
- Síndrome de Ovario poliquístico.
- Antecedente de alta respuesta en ciclo anterior.
- Nivel de FSH baja <3 UI.
- RFA >20.
- AMH > 3.5 pg/mL.
- Relación de FSH/LH <0.5.

Estrategias en prevención y estimulación en alta respuesta:

-
- Dosificación de gonadotropinas: Utilizar dosis iniciales de gonadotropinas entre 100 y 200 UI de FSH (promedio 150UI), inclusive menores, valorar aumento según evolución o cancelar ciclo en caso de baja respuesta.
- Ciclos cortos con antagonistas de GnRh: Producen una disminución rápida de estradiol y de esta manera la tasa de cancelación de ciclo. No hubo diferencia en la tasa de embarazo clínico. (24)
- Inducción de ovulación con agonistas de GnRh: disminuyen la tasa de hiperestimulación ovárica sin alterar la tasa de embarazo (25)

ESQUEMA SUGERIDOS EN INMP

En nuestra institución se ha utilizado un protocolo a base de antagonistas a dosis múltiple y fija (cetorelix 0.25 mg inicio día 5) y con FSH (150-200 UI SC inicio día 2), se realiza un monitoreo folicular y se desencadena la ovulación con ovocitos > 18 mm con HCG 10000UI o acetato de triptorelina 0.2mg SC. De acuerdo a criterio clínico puede utilizarse medroxiprogesterona a dosis de 5mg vo c/12h desde el inicio de estimulación en sustitución del cetorelix.

ESQUEMAS DE ESTIMULACIÓN OVÁRICA PARA FIV EN INMP – RESERVA ALTA

Esquema 1

FECHA/ECO		X				X		X		X		X		X	
DIA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
FSH 75UI		2- 2.5 amp													
HMG 75UI															
Antag. 0.25mg						?	?	?	?	?	?	?			
Medroxiprogesterona 5mg		M N													
HCG 10000UI												?			
Gros.endome.															
Folículos.															

IV. CONSIDERACIONES GENERALES PARA EL INICIO DEL PROTOCOLO DE ESTIMULACIÓN:

CRITERIOS DE INGRESO A FIV:

- Tener indicación para Fecundación In Vitro en consulta externa del INMP.
- Edad comprendida hasta 40 años.
- Reserva ovárica adecuada (CFA mayor igual a 6, HAM mayor igual 0.8ng/ml)
- Ausencia de enfermedades infecciosas como VIH, sífilis, Hepatitis B, Hepatitis C.
- Ausencia de indicación para ovodonación.
- Ausencia de patología que comprometa la vida de la gestante.

ESQUEMA GENERAL DE TRABAJO:

- Plan de trabajo:
 - Análisis para iniciar ciclo de FIV.
 - Indicación de consulta a psicología, consulta legal, autorización notarial del procedimiento.
 - Iniciar llenado del protocolo de estimulación ovárica a utilizar.
- Evaluación Inicial: 2do día de menstruación
 - Historia clínica: anamnesis, exploración ginecológica y prueba de transferencia con vejiga llena.
 - Evaluación ecográfica: Estudio de anatomía, reserva ovárica, medición de línea endometrial.
- Inicio del ciclo:
 - Inicio 2do día de la menstruación.
 - Receta de estimulación ovárica de acuerdo al PROTOCOLO seleccionado, ajustar dosis según respuesta individual.

- Cita al 6to día del ciclo para evaluación ecográfica y evaluar la indicación del antagonista (cetorelix 0.25 mg SC/día) hasta el día de la administración. Puede iniciarse medroxiprogesterona desde el comienzo de estimulación en vez de cetorelix.
- Administración de HCG 10 000 UI IM cuando existan por lo menos 3-4 folículos mayor o igual a 18 mm de diámetro. Puede administrarse triptorelina 0.2 mg SC.
- Aspiración folicular: Dejar indicaciones. Realizar a las 36 horas post administración de HCG 10000UI.
- Soporte de fase lútea: Iniciar desde la aspiración folicular. Dosis 200 mg vaginal c/8h.
- Transferencia embrionaria: Dejar indicaciones pre y post transferencia. Debe tener progesterona sérica menor igual de 1.5ng/mL y estradiol sérico menor igual de 3500pg/mL, caso contrario segmentar el tratamiento y transferir en diferido.

V. CONTRAINDICACIONES

- Ovarios inaccesibles para aspiración folicular.

VI. PERSONAL RESPONSABLE

Médico Gineco Obstetra de la Unidad de Reproducción Humana del INMP.
Licenciada de Enfermería de la Unidad de Reproducción Humana del INMP.

VII. MATERIAL Y EQUIPO

- Menotropina (MENOPUR).
- FSH recombinante 75 UI (PUREGON).
- Hormona gonadotropina coriónica HCG 5 000 UI(CHORAGON).
- Cetorelix 0.25 mg (CETROTIDE).
- Progesteronamicronizada 200 mg.
- Ecógrafo con sonda transvaginal para monitoreofolicular.

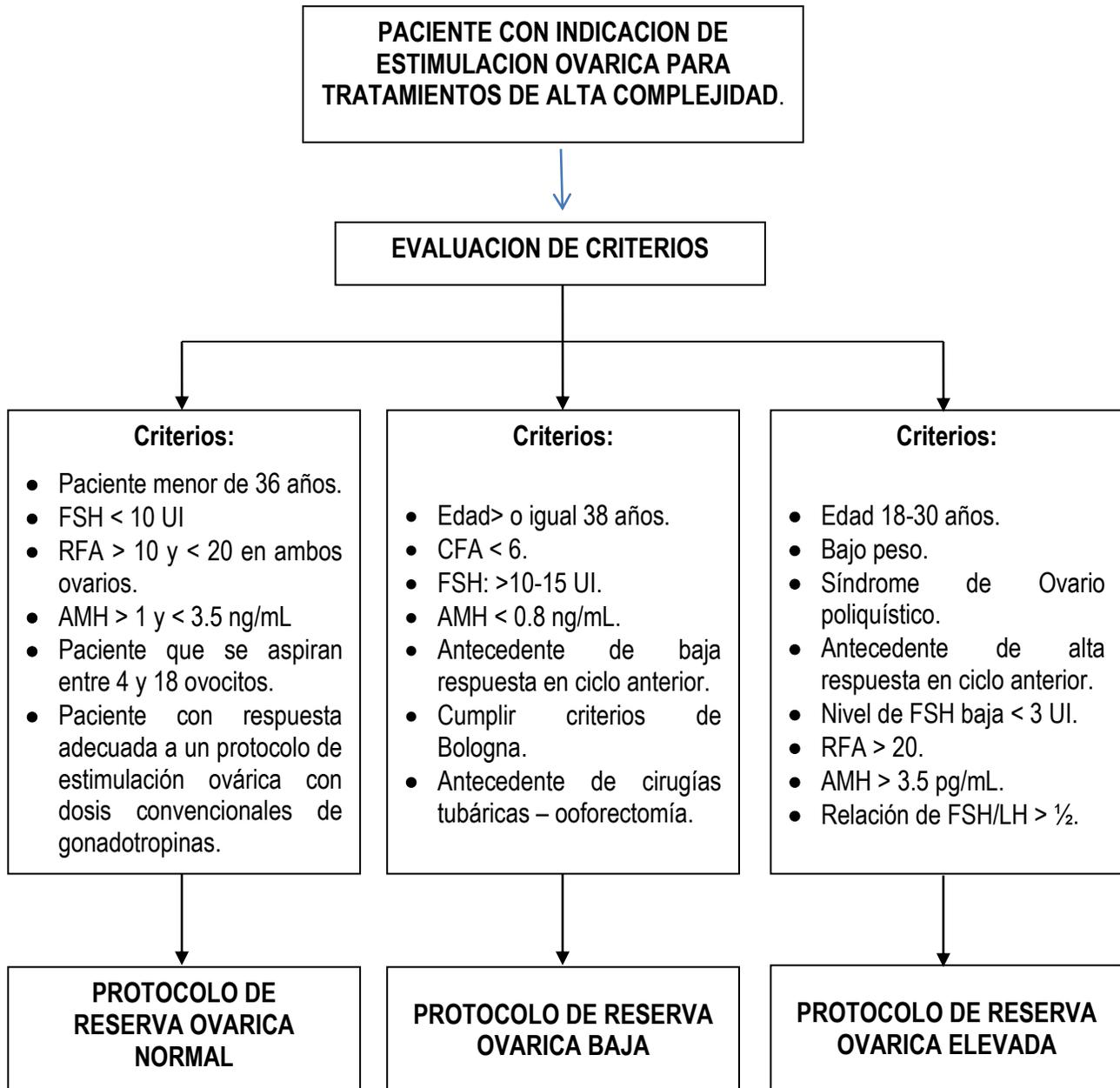
VIII. PROCEDIMIENTO

- Administración de medicamentos según esquema y dosis indicadas en hoja de monitoreo ovulatorio.

IX. COMPLICACIONES

- Síndrome de Hiperestimulación ovárica.
- Torsión anexial.
- Embarazo ectópico.
- Embarazo múltiple.
- Baja respuesta a estimulación ovárica.

X. FLUJOGRAMA SELECCIÓN DE ESQUEMA DE ESTIMULACION OVÀRICA:



XI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Demiroglu A, Guven S. The choice of starting dose in invitro fertilization. En Arora S. Reproductive Medicine: challenges, solutions and breakthroughs. Jaypee Brothers; 2014.p.109.
2. van Loendersloot LL, van Wely M, Limpens J, et al. Predictive factors in in vitro fertilization (IVF): a systematic review and metaanalysis. Hum Reprod Update 2010;16(6): 577-589.
3. Hubayter Z, Muasher S. How to select ovarian stimulation protocols to avoid difficulties and complications, En: Aboulghar M. Ovarian stimulation. Edit Cambridge; 2011. p. 131.
4. Dorn C. FSH: What is the highest dose for ovarian stimulation that makes sense on an evidence-based level? Reprod Biomed Online 2005; 11:555-561.
5. Sterrenburg MD, Veltman-Verhulst SM, Eijkemans MJC, et al. Clinical outcomes in relation to the daily dose of recombinant follicle-stimulating hormone for ovarian stimulation in in vitro fertilization in presumed normal responders younger than 39 years: a meta-analysis. Human Reproduction Update 2011;17:184-196.
6. Coomarasamy A, Afnan M, Cheema D, van der Veen, Bossuyt PMM, et al. Urinary HMG versus recombinant FSH for controlled ovarian hyperstimulation following an agonist long down-regulation protocol in IVF or ICSI treatment: a systematic review and metaanalysis. Human Reprod 2008;23:310-315.
7. van Wely M, Kwan I, Burt AL, et al. Recombinant versus urinary gonadotropin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. A Cochrane review. Human Reprod Update 2012;18:111.
8. Devroey P, Pellicer A, Nyboe A, Arce JC, on behalf of the Menopur in GnRH antagonist cycles with single embryo transfer (MEGASET) Trial Group. A randomized assessor blind trial comparing highly purified hMG and recombinant FSH in a GnRH antagonist cycle with compulsory single-blastocyst transfer. FertilSteril 2012;97:561-571.
9. Zafeiriou D, Laotradis D, Michalas S. The role of gonadotropins in follicular development and their use in ovulation induction protocols for assisted reproduction. Eur J ContracepReprod Health Care 2000; 5:157-167.
10. Huirne JA, Lambalk CB. Gonadotropin-releasing-hormone receptor antagonists. Lancet 2001; 358:1793-1803.
11. Baruffi RLR, Mauri AL, Petersen CG, Felipe V, Martins AMC et al. Recombinant LH supplementation to recombinant FSH during induced ovarian stimulation in the GnRH-antagonist protocol: a metaanalysis. Reprod Biomed Online 2007;14:14-25.
12. Humaidan P, Papanikolaou EG on behalf of the "The Copenhagen GnRH Agonist Triggering Workshop Group". GnRH agonist for triggering of final oocyte maturation: time for a change of practice? Human Reprod Update 2011;17:510-524.
13. Olivennes F, Fanchin R, Bouchard P, de Zieger D, et al. The single or dual administration of the gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix in an in vitro fertilization embryo transfer program. FertilSteril 1994;62:468-476.
14. Diedrich K, Diedrich C, Santos E, Zoll C, et al. Suppression of the endogenous luteinizing hormone surge by the gonadotropin-releasing hormone antagonist cetrorelix during ovarian stimulation. Human Reprod 1994;9:788-791.
15. Al-Inany H, Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI. Optimizing GnRH antagonist administration: meta-analysis of fixed versus flexible protocol. Reprod Biomed Online 2005;10:567-570.

16. Orvieto R, Patrizio P. GnRH agonist versus GnRH antagonist in ovarian stimulation: an ongoing debate. *Reprod Biomed Online* 2013;26(1):4-8.
17. Ferraretti AP, et al. ESHRE consensus on the definition of "poor response" to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod* 2011; 26(7):1616-1624.
18. Griesinger G et al. GnRH antagonists in ovarian stimulation for IVF in patients with poor response to gonadotrophins, polycystic ovary syndrome, and risk of ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2006; 13(5):628-638.
19. Pu D Wu J, Liu J. Comparisons of GnRH antagonists versus GnRH agonist protocol in poor ovarian responders undergoing IVF. *Hum Reprod* 2011;26(10):2742-2749.
20. Wikland M, et al. A prospective, randomized comparison of two starting doses of recombinant FSH in combination with cetrorelix in women undergoing ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Hum Reprod* 2001; 16(8): 1676-1681.
21. Berkkanoglu M, et al. Clinical effects of ovulation induction with recombinant follicle-stimulating hormone supplemented with recombinant luteinizing hormone or low-dose recombinant human chorionic gonadotropin in the mid follicular phase in microdose cycles in poor responders. *FertilSteril* 2007; 88(3): 6665-6669.
22. Konig TE, et al. Recombinant LH supplementation to a standard GnRH antagonist protocol in women of 35 years or older undergoing IVF/ICSI: a randomized controlled multicentre study. *Hum Reprod* 2013; 28(10): 2804-12.
23. Kolibianakis EM, et al. Among patients treated with FSH and GnRH analogues for in vitro fertilization, is the addition of recombinant LH associated with the probability of live birth? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2007;13(5)445-452.
24. Hill MJ, Chason RJ, Payson MD, Segars JH, Csokmay JM. GnRH antagonist rescue in high responders at risk for OHSS results in excellent assisted reproduction outcomes. *Reprod Biomed Online* 2012; 25:284-291.
25. Kol S, Lewit N, Itskovitz-eldor K. Ovarian hyperstimulation: effects of GnRH analogues. Ovarian hyperstimulation syndrome after using gonadotrophin-releasing hormone analogue as a trigger of ovulation: causes and implications. *Hum Reprod* 1996;11:1143-4.
26. Ata B, Capuzzo M, Turkgeldi E, Yildiz S, La Marca A. Progestins for pituitary suppression during ovarian stimulation for ART: a comprehensive and systematic review including meta-analyses. *Hum Reprod Update*. 2020 Oct 5.
27. Massin N. New stimulation regimens: endogenous and exogenous progesterone use to block the LH surge during ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod Update*. 2017;23(2):211-220.
28. La Marca A, Capuzzo M. Use of progestins to inhibit spontaneous ovulation during ovarian stimulation: the beginning of a new era? *Reprod Biomed Online*. 2019;39(2):321-331.

GUÍA DE PROCEDIMIENTO: ASPIRACIÓN FOLICULAR

CÓDIGO PCT:

I. OBJETIVO

La aspiración folicular guiada por ecografía transvaginal es la técnica de elección debido a su facilidad, eficacia y seguridad. Tiene por finalidad obtener óvulos para un tratamiento de reproducción asistida. Es un procedimiento seguro, sencillo y barato cuyo aprendizaje es relativamente rápido y no requiere de habilidades técnicas especiales para su realización.

II. INDICACIONES

- Paciente en tratamiento de reproducción asistida.
- Preservación de fertilidad.

III. VENTAJAS:

- Distancia corta a ovarios.
- Daño a mucosa vaginal mínima.
- No requiere hospitalización.
- No necesita demasiado personal.
- Técnica de aprendizaje fácil.
- Puede realizarse incluso con síndrome adherencial pélvico.
- Es económico en comparación a otras técnicas.

IV. CONTRAINDICACIONES

1. Ovarios inaccesibles para aspiración folicular.

V. PERSONAL RESPONSABLE

- Médico Gineco Obstetra del Servicio de Medicina Reproductiva del INMP.
- Enfermera.
- Biólogo.

VI. MATERIAL Y EQUIPO

- Mesa de mayo.
- Paquete de aspiración (campo estéril, compresa, piñeras)
- Bandeja estéril (especulo, guía metálica para aguja de aspiración, pinza de forester)
- Aguja de aspiración de un solo lumen: Debe tener una longitud de 30 cm y 18 G, con un bisel de 60°, ser rígida y estar acoplada al transductor por medio de guía metálica.
- Guantes estériles sin talco N° 6, 7 o 7 1/2
- Paquete de 5 gasas estéril.
- Preservativo.
- Bomba de vacío: De regulación continua. (Modelo LabotectAspirator 4014). Con una presión negativa de 140 mmHg. Con un pedal metálico para regular la aspiración.
- Calienta tubos: Regulado a 37°C para mantener la temperatura folicular.

- Bloque térmico con tubos de aspiración.
- Tubos de falcón (Poliesterino). Son de 10 cm con diámetro interno de 1.7 cm y una capacidad de 15cc.
- Cloruro de sodio 9% de 1000
- Termómetro.
- Ecógrafo: Dotado de sonda transvaginal acoplada a guía metálica.
- Flushing (medio: Suero fisiológico con heparina sódica) lo entrega la bióloga.

VII. CONSIDERACIONES GENERALES :

MOMENTO: El momentos más adecuado es justo antes de la ovulación. Debe realizar 36 horas después de la administración de HCG o de análogo de GnRh para desencadenar la ovulación final del ovocito. No dejar pasar más de 37h post administración por el riesgo de ovulación espontánea. En algunos protocolos es recomendable adelantar hasta 34-35h post administración. En estos casos es recomendable realizar una ecografía transvaginal antes de la colocación de anestesia, si el caso de ovulación espontánea se pueden recuperar los ovocitos del FSD aunque en menor cantidad.

ANESTESIA: Se administra anestesia general endovenosa consistente en sedación. Se utilizan a criterio del médico anestesiólogo. Se suele emplear: Propofol (2-3mL/kg) a una velocidad de 3-4mL/min dependiendo del tiempo de punción. Se puede cargar 0.5 cc de lidocaína en la jeringa para minimizar los efectos irritantes del propofol en la vena. Midazolam(1-1.5mg) también como medida opcional como inductor. Atropina: (0.5 mg) se puede utilizar de manera opcional si hay tendencia a la bradicardia. Fentanilo (50-75ug) como analgésico durante el procedimiento. Ventilación asistida con mascarilla con oxígeno. Analgésicos endovenosos trans la punción en función de las necesidades del paciente.

PREPARACION PREVIA:

- Ayunas.
- Vejiga vacua.
- Venoclisis.
- Posición de litotomía.
- Antisepsia del campo operatorio: Se realiza lavado vaginal con solución fisiológica para evitar el efecto deletéreo de los antisépticos sobre los ovocitos. Se puede recomendar duchas vaginales dos noches previas a la punción.
- Profilaxis antibiótica la noche previa a la punción con Azitromicina 1 gr vía oral dosis única.

VIII. PROCEDIMIENTO DE LA ASPIRACIÓN FOLICULAR.

Se necesita un operador (Médico) y un ayudante (enfermera).

MESA:

- Paquete de aspiración estéril: Un campo estéril me va a servir para ponerlo como base del calienta tubos
- Abrir la bandeja con el especulo, la pinza, las gasas pequeñas, los guantes, compresa.
- Calienta tubos: Encendido a una temperatura de 37°C (colocar el termómetro para verificar la temperatura adecuada).

- Se coloca los Tubos de Falcón en cada orificio del caliente tubos rotulado con el nombre de la paciente, se coloca el Flushing.
- Se conecta la aguja de aspiración con un tubo y con el equipo de aspiración, se prueba la aguja de aspiración con el Flushing.
- Se enciende el ecógrafo, se coloca el preservativo al transductor y la guía metálica para aguja de aspiración. Se coloca el gel conductor por dentro del preservativo.

PACIENTE:

- Se canaliza una V.E en MSD perfundiendo ClNa9% a la paciente.
- Se la coloca en la camilla en posición ginecológica, se pone las piernas.
- El anesestesiólogo le administra la anestesia general.
- El médico se calza los guantes, le coloca el espejulo, la enfermera le infunde ClNa 9% (tibio) con presión, mientras que el médico realiza la asepsia con la pinza y gasa.
- Luego se enjuaga los guantes con ClNa 9% y se seca con la compresa estéril.
- El médico coloca el transductor del ecógrafo cubierto con el preservativo y con la guía metálica, se le pasa la aguja de aspiración previamente purgada con el medio (Flushing) y comienza a aspirar los folículos observando el ecógrafo.
- Los tubos de falcon se deben de llenar hasta la mitad. Cambiar rápidamente los tubos, ponerlos en el caliente tubos y pasárselos a la Bióloga. Cuando el medico saque la aguja esta se debe de aspirar con el Flushing.

TÉCNICA DE ASPIRACIÓN:

- Se procede a la localización del útero, los ovarios y los vasos pélvicos. Una vez localizado el ovario más accesible, se punciona a través del fondo de saco vaginal.
- Pinchar primero el folículo más cercano al punto de entrada de la aguja, cuando éste presente el diámetro mayor en la pantalla del ecógrafo.
- Aplicar el vacío una vez dentro del folículo. Por ello el médico dispone de un pedal metálico, decidiendo cuando aplicar el vacío. Si durante la aspiración del folículo se interrumpe la salida del líquido, se suele girar la aguja (rotar) sobre su eje en 45° para restaurar el flujo. Esto se debe a que el bisel de la aguja se queda acoplada a la pared del folículo. Es importante que el pedal esté al alcance del médico al momento de la punción para que no se pierda el folículo.
- Realizar giros de 90° en sentido horario y antihorario cuando el folículo se haya vaciado. Mediante esta maniobra se consigue recuperar el mayor número de ovocitos.
- Pinchar sucesivamente el resto de folículos del ovario siguiendo el mismo criterio de accesibilidad. Se sugiere sujetar la sonda del ecógrafo con la mano izquierda y la mano derecha sujeta la aguja de punción.
- En la medida de lo posible, se debe realizar una sola punción para entrar al ovario y a partir de ahí ir accediendo a los folículos, por lo que no se debe retirar completamente la aguja al aspirar cada folículo. Esto reduce el riesgo de sangrado. A veces es necesario realizar una segunda punción en ovarios con múltiples folículos. Debe tenerse cuidado y visualizar adecuadamente los folículos porque pueden ser confundidos con la vena iliaca externa.
- Una vez realizado la punción y aspiración de todos los folículos de un ovario, se extrae la aguja y se procede a punzar el otro ovario, que suele quedar más accesible tras haber puncionado el primero.
- A veces es necesario un tercer ayudante para que realice una presión suprapúbica y fijar algunos ovarios que son muy móviles o estén retrouterinos.

- No se recomienda el lavado de los ovocitos durante la aspiración.
- Finalmente se visualiza la cavidad pélvica con la sonda transvaginal, intentando comprobar la ausencia de sangrado, es frecuente observar líquido en FSD pero se considera normal hasta 100 cc.
- Se extrae la sonda y se coloca el espéculo para verificar sangrado vía vaginal y realizar la limpieza de algunos residuos de sangre que pudiera haber.

TIEMPO DE PUNCIÓN: No suele superar los 10-15 minutos.

SEGUIMIENTO POST PUNCIÓN: Una vez realizada la punción la paciente queda en observación durante 2 horas para vigilar complicaciones y en caso necesario administrar analgésicos. En caso haya duda se puede realizar una segunda evaluación ecográfica. Se indica el alta de la paciente y se le explican los signos de alarma (distensión abdominal, dificultad respiratoria, dolor, mareos, etc).

IX. COMPLICACIONES

Se deberá mantener la alerta a las posibles complicaciones que puedan surgir, para actuar antes y minimizar sus consecuencias.

HEMORRAGIA: Es la complicación más frecuente. Se da en 24% de pacientes pero no supera 100 cc. Se debe a la perforación de la cápsula ovárica. Se pueden formar hematomas retroperitoneales y hemoperitoneo. Se realiza un monitoreo hemodinámico y se realiza una laparotomía en función de la sintomatología de la paciente. Se puede presentar sangrado vía vaginal y con presión directa suele ceder.

INFECCIÓN: El riesgo de infección oscila entre 0.3-0.6%. Se produce por inoculación directa de gérmenes vaginales, antecedente de EPI que se activa luego de punción o punción de ovarios infectados. Se recomienda administrar azitromicina 1gr V.O. dosis única. de manera profiláctica.

DOLOR: Se utiliza anestesia general durante el procedimiento. El dolor es mayor a medida que aumenta el número de folículos aspirados. Se trata con analgésicos a criterio del médico.

FALLO EN LA RECOGIDA DE OVOCITOS: Incidencia del 0.9%, es debido generalmente a la omisión del HCG,

TORSIÓN DE OVARIO: Se produce en ovarios móviles y cuando la aguja entra de manera tangencial. Se presenta como un abdomen agudo ginecológico.

OTRAS COMPLICACIONES: Perforaciones intestinales, ureterales y vesicales. Son raras.

X. SITUACIONES ESPECIALES QUE COMPLICAN LA TÉCNICA:

QUISTES DE OVARIO: Cuando se identifica un quiste de ovario al inicio del ciclo de estimulación ovárica, se procede a dosar los niveles de estradiol:

- Si los niveles de estradiol es mayor de 60 pg/mL y diámetro mayor de 50 mm, se procede a la aspiración-punción del contenido intraquistico.
- Si los niveles de estradiol es menor de 60 pg/mL o el diámetro menor de 50 mm, se procede a iniciar la estimulación ovárica.
- El día de la punción procedemos a vaciar el quiste y analizar su contenido.
- Si se sospecha un endometrioma se debe evitar pinchar, pues puede conllevar a infección.

OVARIO RETROUTERINO: El útero se interpone entre el transductor y el ovario. A veces es suficiente presionar más el FSD, se puede también realizar un tacto suprapúbico. Si no se puede ubicar se atraviesa el útero.

OVARIO MÓVIL: Se realiza una presión suave sobre el abdomen, fijando el ovario a la pared pélvica.

OVARIOS POLIQUÍSTICOS: El criterio es punzar todos los folículos. Esto reduce la cantidad de folículos que se puedan luteinizar y reduce el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárico.

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Gosden LV. Oocyte retrieval and quality evaluation. *Methods Mol Biol.* 2014;1154:343-60.
2. Weissbrot ES, Roman-Rodriguez C, Sung. Transabdominal oocyte retrieval compared with the traditional transvaginal approach. *Obstet Gynecol.* 2014 ;123 Suppl 1:190S.
3. Ghasemian F, Faraji R, Asgharnia M, Zahiri Z, Bahadori MH. The impact of different time intervals between hCG priming and oocyte retrieval on ART outcomes. *Iran J Reprod Med.* 2013;11(7):559-64.
4. Bodri D, Kawachiya S, Kondo M, Kato R, Matsumoto T. Oocyte retrieval timing based on spontaneous luteinizing hormone surge during natural cycle in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril.* 2014;101(4):1001-7.e2.
5. Wang W¹, Zhang XH, Wang WH, Liu YL, Zhao LH, Xue SL, Yang KH. The time interval between hCG priming and oocyte retrieval in ART program: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* 2011;28(10):901-10.
6. Weinreb EB, Cholst IN, Ledger WJ, Danis RB, Rosenwaks Z. Should all oocyte donors receive prophylactic antibiotics for retrieval? *Fertil Steril.* 2010;94(7):2935-7.
7. Kwan I, Bhattacharya S, Knox F, McNeil A. Pain relief for women undergoing oocyte retrieval for assisted reproduction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 1. Art. No.: CD004829. DOI: 10.1002/14651858.CD004829.pub3
8. Ioscovich A, Eldar-Geva T, Weitman M, Altarescu G, Rivilis A, Elstein D. Anesthetic management for oocyte retrieval: An exploratory analysis comparing outcome in in vitro fertilization cycles with and without pre-implantation genetic diagnosis. *J Hum Reprod Sci.* 2013;6(4):263-6.
9. Kwan I, Bhattacharya S, Knox F, McNeil A. Conscious sedation and analgesia for oocyte retrieval during IVF procedures: a Cochrane review. *Hum Reprod.* 2006;21(7):1672-9.
10. Kwan I, Bhattacharya S, Knox F, McNeil A. Conscious sedation and analgesia for oocyte retrieval during in vitro fertilization procedures. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD004829. DOI: 10.1002/14651858.CD004829.pub2
11. Siristatidis C, Chrelas C, Alexiou A, Kassanos D. Clinical complications after transvaginal oocyte retrieval: a retrospective analysis. *J Obstet Gynaecol.* 2013;33(1):64-6.
12. Goldman KN, Moon KS, Yauger BJ, Payson MD, Segars JH, Stegmann BJ. Proficiency in oocyte retrieval: how many procedures are necessary for training? *Fertil Steril.* 2011;95(7):2279-82.
13. Wongtra-Ngan S, Vutyavanich T, Brown J. Follicular flushing during oocyte retrieval in assisted reproductive techniques. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Sep 8;(9):CD004634. doi: 10.1002/14651858.CD004634.pub2.
14. Roque M, Sampaio M, Geber S. Follicular flushing during oocyte retrieval: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* 2012;29(11):1249-54.
15. Aragona C, Mohamed MA, Espinola MS, Linari A, Pecorini F, Micara G, Sbracia M. Clinical complications after transvaginal oocyte retrieval in 7,098 IVF cycles. *Fertil Steril.* 2011;95(1):293-4.
16. Keneth K. Blood loss during transvaginal oocyte retrieval. *Gynecol Obstet Invest.* 2009;67(1):32-5.
17. Bodri D, Guillén JJ, Polo A, Trullenque M, Esteve C, Coll O. Complications related to ovarian stimulation and oocyte retrieval in 4052 oocyte donor cycles. *Reprod Biomed Online.* 2008;17(2):237-43.
18. Noriega H, Gilberto J. *Tratado de Reproducción Humana Asistida.* Editorial Pranor SRL Lima Perú 2013.

19. Remohi José et al. Manual práctico de Esterilidad y Reproducción Humana. Editorial Médica Panamericana Madrid España. 2012.
20. Matorras R, Hernandez 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. Edit. Adalia, Madrid 2007.
21. ESHRE Working Group on Ultrasound in ART, D'Angelo A, Panayotidis C, Amso N, Marci R, Matorras R, Onofriescu M, Turp AB, Vandekerckhove F, Veleva Z, Vermeulen N, Vlaisavljevic V. Recommendations for good practice in ultrasound: oocyte pick up†. Hum Reprod Open. 2019 Dec 10;2019(4):hoz025. (LECTURA RECOMENDADA)

GUÍA DE PROCEDIMIENTO: TRANSFERENCIA EMBRIONARIA

CÓDIGO PCT:

I. OBJETIVO

Proceso mediante el cual se deposita en el útero de la mujer los embriones generados en el laboratorio de fecundación in vitro (FIV). Se realiza a través de la vagina, canalizando el cérvix uterino hasta llegar al tercio superior de la cavidad endometrial. Es el último paso de las técnicas de reproducción asistida y puede determinar el resultado de éstas.

II. GENERALIDADES:

La transferencia embrionaria debe constituir un procedimiento muy suave e indoloro para la paciente, sin complicaciones que pudieran echar a perder el laborioso proceso de obtención de embriones viables. La mayoría de transferencias son fáciles, sin embargo algunas son difíciles y en algunos casos imposibles de realizar. La tasa de embarazo por embrión transferido depende de múltiples factores que incluyen la calidad embrionaria, la receptividad embrionaria y la técnica de transferencia. Se describe la técnica de transferencia embrionaria intrauterina por ser la más utilizada en la actualidad, su técnica es sencilla y de mayor éxito.

III. INDICACIONES

- Paciente en tratamiento de reproducción asistida.

IV. CONTRAINDICACIONES

- Estenosis cervical severa.
- Paciente con indicaciones para vitrificación de embriones: estradiol mayor de 3500 pg/mL y progesterona >1.5 ng/mL

V. PERSONAL RESPONSABLE

- Médico Gineco Obstetra del Servicio de Medicina Reproductiva del INMP.
- Enfermera.
- Biólogo.

VI. MATERIAL Y EQUIPO

- Mesa de mayo.
- Bandeja con campo, espéculo (chico, grande), pinza (forester)
- ClNa 9% ó agua destilada.
- Guantes sin talco.
- Paquetes de 5 gasas pequeñas (estéril)
- Placa Petri.
- Medio de cultivo.
- Catéter de transferencia.
- Ecógrafo, gel, toallas.

VII. CONSIDERACIONES GENERALES :

MOMENTO: Día 3 o Día 5 post aspiración folicular de acuerdo al día de evolución de los embriones.

ANESTESIA: Generalmente no se utiliza anestesia.

PREPARACION PREVIA:

- Vejiga llena.
- Posición de litotomía.
- Antisepsia del campo operatorio: Se realiza lavado vaginal con solución fisiológica para evitar el efecto deletéreo de los antisépticos sobre los ovocitos.
- Profilaxis antibiótica: No necesario.

NÚMERO DE EMBRIONES: De acuerdo a número de embriones disponibles, características, y edad de la paciente. Es determinado por el médico tratante en conjunción con la paciente.

VIII. PROCEDIMIENTO DE LA TRANSFERENCIA EMBRIONARIA.

- Se tiene preparado la mesa de mayo: La bandeja campo estéril que contiene el espejuelo, la pinza forester, el paquete con 5 gasa pequeñas, los guantes, la placa petri.
- El medio de cultivo se tiene en la mano manteniéndolo caliente hasta antes que el médico realice el lavado para poder colocarlo en dicha placa. La guía de catéter de transferencia se mantiene en su empaque hasta que el médico lo solicite.
- Ingresa la paciente con la vejiga llena, se la ubica en la sala previamente preparada con bata, gorro y botas; la Bióloga informa a la paciente de cuantos embriones se le va a transferir y le enseña las fotos de los embriones. Luego se coloca a la paciente en la camilla en posición ginecológica Trendelenburg. El médico habla con la paciente y le informa del procedimiento.
- Se procede a colocar los guantes, le coloca el espejuelo, coge la pinza forester con una gasa estéril seca para limpiar el cuello uterino, luego humedece la gasa con el medio que se encuentra en la placa Petri (Medio de cultivo, se le pide a la Bióloga junto con la guía del catéter de transferencia) y vuelve hacer una segunda limpieza del cuello uterino. Se debe evitar en todo momento producir sangrado.
- Después coge la guía de transferencia y le da forma a la punta con una gasa estéril se lo coloca en su posición correcta; el otro personal le realiza ecografía pélvica le confirma si la guía de transferencia está en la ubicación correcta, debe estar en el centro de la cavidad endometrial a 10 mm del fondo uterino.
- En el laboratorio de FIV, se le avisa a la Bióloga para que traiga el catéter con los embriones.
- Se retira el protector del catéter y el médico procede a introducir a través de la guía.
- La bióloga empuja el embolo para que los embriones queden en el útero y se puede observar un destello a través del ecógrafo. Debe mantenerse el catéter por un minuto sin mover en esta posición.
- El laboratorio comprueba que no han quedado embriones retenidos en el catéter bajo el microscopio.

- Luego, el medico retira el catéter con la guía lentamente con un movimiento giratorio con la finalidad que el embrión puede desprenderse en caso de estar fijado a la punta del catéter.
- Se retira el especulo.
- La paciente se queda por 10 minutos en esa misma posición y después se pone en posición fowler y espera por cuarenta minutos y luego se retira.

IX. COMPLICACIONES

- Sangrado uterino.
- Infección pélvica.
- Fallo en la transferencia de embriones.

X. FACTORES QUE INFLUYEN EN EL ÉXITO DE UNA TRANSFERENCIA:

- **OPERADOR:** Aparte de la calidad del embrión y receptividad endometrial, depende de la experiencia del médico que realiza el procedimiento. Existen diferencias entre médicos a pesar que la técnica es la misma (mismos parámetros). Se ha reportado diferencia significativa en la tasa de embarazos clínicos.
- **TIPO DE CATETER:** Se han reportado mejores resultados con uso de cánulas blandas que con rígidas. Se prefieren reservar las cánulas rígidas para transferencias difíciles.
- **SANGRADO:** El sangrado tiene un efecto deletéreo que se traduce en un descenso en la tasa de implantación y gestación clínica.
- **MOCO CERVICAL:** La presencia de moco cervical se ha demostrado no alterar la tasa de gestación e implantación, sin embargo prefiere retirarse antes de la transferencia.
- **GUÍA ECOGRÁFICA:** Nos permite visualizar la llegada de la cánula hasta el fondo uterino y realizar la transferencia, haciendo menos traumático el procedimiento y dando más seguridad al médico que la realiza. Sin embargo en meta-análisis no han demostrado mejorar la tasa de gestación evolutiva.
- **REPLECIÓN VESICAL:** Facilita que la trayectoria de la cánula sea rectilínea. Se recomienda repletar menos la vejiga para úteros retroversos. La pinza de Pozzi se utiliza para rectificar la flexión uterina.
- **TRANSFERENCIA DIFÍCIL:** Se puede realizar dilatación cervical al inicio del ciclo de transferencia, se ha asociado a mayor tasa de gestación.
- **REPOSO POST TRANSFERENCIA:** No se ha demostrado que el reposo post transferencia mejore los resultados de tratamientos FIV, no existe evidencia científica que justifique dicha indicación.
- **USO PROFILACTICO DE ANTIBIÓTICOS:** El uso de antibiótico profiláctico antes de realizar la transferencia embrionaria reduce la contaminación del catéter, pero no se traduce en mejores resultados clínicos (tasa de gestación). Los estudios no recomiendan el uso rutinario de antibióticos.

XI. ANEXOS

RECOMENDACIONES ADAPTADAS DE LA SOCIEDAD AMERICANA DE MEDICINA REPRODUCTIVA (16)

- El uso de guía ecográfica durante la transferencia embrionaria mejora las tasas de embarazo y nacido vivo.
- Es preferible usar catéteres de transferencia blandos.
- No se recomienda dar antibiótico profilaxis antes de la transferencia embrionaria.
- Es recomendable retirar el moco cervical antes de la transferencia embrionaria.
- Se recomienda depositar los embriones a nivel central medio de la cavidad uterina a 10mm del fondo uterino.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Fang L, Sun y, Su Y, Guo Y. Advantages of 3-Dimensional Sonography in Embryo Transfer. *J Ultrasound Med* 2009; 28:573–578.
2. Li B, Zhou H, Li W. Bed rest after embryo transfer. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biology* 2011;155:125–128.
3. Buckett W. A review and meta-analysis of prospective trials comparing different catheters used for embryo transfer. *Fert Ster* 2006;85(3):728-734.
4. Mains L, Van Voorhis B. Optimizing the technique of embryo transfer. *Fertil Steril* 2010;94:785–90.
5. Quintans C, Pasqualini S. Clinical practice of embryo transfer. *Reproductive BioMedicine Online* 2001;4(1): 83–92
6. Derks RS, Farquhar C, Mol BWJ, Buckingham K, Heineman MJ. Techniques for preparation prior to embryo transfer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD007682. DOI: 10.1002/14651858.CD007682.pub2
7. Kosmas I, Janssens R, De Munck L, Turki L, Van der Elst L, Tournaye H, Devroey P. Ultrasound-guided embryo transfer does not offer any benefit in clinical outcome: a randomized controlled trial. *Human Reproduction* 2007; 22(5):1327–1334.
8. Kroon B, Hart RJ, Wong BMS, Ford E, Yazdani A. Antibiotics prior to embryo transfer in ART. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 3. Art. No.: CD008995. DOI: 10.1002/14651858.CD008995.pub2.
9. Abou-Setta AM, D'Angelo A, Sallam HN, Hart RJ, Al-Inany HG. Post-embryo transfer interventions for in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD006567. DOI: 10.1002/14651858.CD006567.pub2
10. Noriega H, Gilberto J. *Tratado de Reproducción Humana Asistida*. Editorial Pranor SRL Lima Perú 2013.
11. Remohi José et al. *Manual práctico de Esterilidad y Reproducción Humana*. Editorial Médica Panamericana Madrid España. 2012.
12. 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*. Edit. Adalia, Madrid 2007.
13. Schoolcraft WB. Importance of embryo transfer technique in maximizing assisted reproductive outcomes. *Fertil Steril*. 2016;105(4):855-60.
14. Akhtar MA, Netherton R, Majumder K, Edi-Osagie E, Sajjad Y. Methods employed to overcome difficult embryo transfer during assisted reproduction treatment. *Arch Gynecol Obstet*. 2015 ;292(2):255-62.
15. Tiras B, Cenksoy PO. Practice of embryo transfer: recommendations during and after. *Semin Reprod Med*. 2014;32(4):291-6.
16. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Performing the embryo transfer: a guideline. *Fertil Steril*. 2017;107(4):882-896.

GUIA DE PROCEDIMIENTOS: PROTOCOLOS DE PREPARACIÓN ENDOMETRIAL PARA TRANSFERENCIA DE EMBRIONES VITRIFICADOS

CÓDIGO PCT:

I. OBJETIVOS

- Seleccionar e individualizar de manera adecuada el protocolo de preparación endometrial para transferencia embrionaria con la finalidad de maximizar las tasas de embarazo.
- Minimizar los efectos adversos.

II. INDICACIONES

- Ciclos de tratamientos de FIV.
- Antecedentes de pacientes con alta respuesta a estimulación ovárica.

III. MARCO TEORICO:

Con la finalidad de mejorar los esquemas adecuados que obtengan los mayores beneficios y riesgos mínimos, se establecen tipo de preparación según se administre medicación exógena: (se procederá a describir los protocolos más utilizados). La elección del método de preparación depende en gran parte de la experiencia del médico tratante.

CICLO NATURAL MODIFICADO: Se produce desarrollo folicular normal en ciclo natural.

CICLO SUSTITUIDO: Se administra estrógenos exógenos para crecimiento endometrial.

CICLO NATURAL MODIFICADO: (1,2,3)

En un ciclo natural modificado, se realiza la monitorización ecográfica durante la fase proliferativa, para programar la transferencia cuando el endometrio está sincronizado con la etapa de desarrollo del embrión. Aunque la ventaja es la ausencia de suplementos de estrógenos, este protocolo implica visitas más frecuentes a la clínica, menos control del ciclo y menor flexibilidad y tiene un mayor riesgo de cancelación del ciclo (hasta un 6%).

Bases del Protocolo de Ciclo natural modificado

- **Seguimiento de la fase proliferativa.**
El punto de partida para evaluar la sincronización embrio-endometrial es la ovulación del folículo dominante, que en un ciclo natural modificado puede desencadenarse exógenamente (provocada por hCG tan pronto como se observa un folículo dominante de, ≥ 18 mm). Aunque los niveles de hormonas séricas también pueden evaluarse, el papel de dicha monitorización endocrina además de la monitorización ecográfica habitual es un tema de controversia. Se recomienda un grosor endometrial ≥ 7 mm.
- **Inducción de la ovulación:**
Se induce la ovulación con HCG endógena. Se recomienda 5000-10000UI de HCG urinaria o 250ug HCG recombinante.

- **Suplementación de progesterona:**
Se indica en fase lútea 48 horas post HCG, su uso y los esquemas permanecen controversiales.
- **Transferencia embrionaria:**
En un ciclo natural modificado con administración de HCG: Se recomienda la transferencia embrionaria de blastocisto (día 5): en el día de HCG +7 (al séptimo día después de la HCG).

Criterios:

- Edad menor de 38 años.
- Presentar ciclos menstruales regulares.
- Adecuado desarrollo endometrial en ciclo natural.
- Posibilidad de realizar seguimiento ecográfico estricto.

Monitoreo endometrial:

- Iniciar en 2do-3er día del ciclo: verificar condiciones basales (ovarios en reposo, endometrio menstrual)
- Segundo monitoreo endometrial: 9 día del ciclo: Verificar desarrollo de folículo dominante, grosor y aspecto endometrial.
- Tercer monitoreo endometrial: 12 día del ciclo: Verificar presencia de folículos preovulatorio e indicar la HCG 5000-10000 UI.
- Cuarto monitoreo endometrial: Se realiza 48 horas post colocación de HCG, se verifica la presencia de cuerpo lúteo y se agrega progesterona a dosis de 200mg via vaginal cada 12 horas.
- Se programa la transferencia embrionaria al día 7 post administración de HCG.

CICLO NATURAL MODIFICADO: ESQUEMA SUGERIDO DE PREPARACIÓN ENDOMETRIAL

FECHA/ECO		X							X			X		X							
DIA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
HCG 5000-10000UI												1									
Progesterona 200mg														M N	M N	M N	M N	M N	M N		
Gros.endome.		?							?			?									
Folículo dominante									?			?		?							

CICLO SUSTITUIDO: (1,2,3)

En un ciclo sustituido de preparación endometrial se utiliza la complementación con estrógenos y progesterona, con o sin agonistas de GnRH. Con los agonistas de GnRH hay supresión hipofisaria, esto implica la producción inadecuada de LH y, subsecuentemente, una síntesis insuficiente de progesterona de ahí la necesidad de suplementar los ciclos de transferencia embrionaria con progesterona.

Bases del Protocolo de Ciclo Sustituido

- **Suplementación estrogénica en fase proliferativa.**
La complementación con estrógenos en ciclos con transferencia embrionaria tiene como uno de los principales objetivos: bloquear el eje hipotálamo hipófisis ovario y, con ello, evitar el reclutamiento, el desarrollo folicular y la ovulación; además de promover al crecimiento del endometrio a un grosor adecuado (≥ 7 mm).
- **Suplementación de progesterona:**
El efecto fisiológico de la progesterona en el endometrio consiste en modificar histológica, morfológica y funcionalmente el endometrio de proliferativo a endometrio secretor, con ello se crea un ambiente anatómico y bioquímico idóneo para la interacción embrión-endometrio. Para la complementación de la fase lútea existen preparaciones orales, parenterales y vaginales de progesterona, estas últimas son tan eficaces como la vía parenteral, es de rápida absorción y la vía mejor tolerada por la paciente.
- **Transferencia embrionaria:**
En un ciclo sustituido se realiza la transferencia embrionaria en el 5to día de la administración de progesterona.

Criterios:

- Cualquier edad.
- Ciclos pueden ser regulares o irregulares.
- Posibilidad de utilizar la medicación.

Monitoreo endometrial:

- Iniciar en 2do-3er día del ciclo: verificar condiciones basales (ovarios en reposo, endometrio menstrual): Iniciar valerato de estradiol (VE); puede ser VE 2mg (1tab) vo cada 8h por 3 días y luego subir a VE 4mg (2tab) vo cada 12h x 4 días.
- Segundo monitoreo endometrial: 9 día del ciclo: Verificar el grosor y aspecto endometrial. Si tiene un grosor adecuado (≥ 7 mm) continuar VE y programar inicio de progesterona y transferencia embrionaria.
 - El VE se mantiene hasta después de la transferencia embrionaria.
 - La progesterona micronizada 200mg se puede iniciar usualmente el día 12 del ciclo.
 - Iniciar progesterona micronizada 200 mg 2 óvulos vaginal en la noche.
 - Al día siguiente: progesterona micronizada 200 mg 2 óvulos vaginal en la mañana y en la noche hasta la fecha de transferencia embrionaria.

- Tercer monitoreo endometrial: 12 día del ciclo. Monitoreo a veces requerido cuando no hay crecimiento adecuado en control anterior. Se verificar grosor y aspecto endometrial. Si fuera el caso aquí se dejan las indicaciones de progesterona.
- La transferencia embrionaria se realiza en el día 5 del uso de progesterona.

CICLO SUSTITUIDO: ESQUEMA SUGERIDO DE PREPARACIÓN ENDOMETRIAL

FECHA/ECO		X							X			X									
DIA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Progynova 2mg		M T N	M T N	M T N	2M 2N																
Progesterona micronizada 200mg												2M 2N	2M 2N	2M 2N	2M 2N	2M 2N	2M 2N				
Gros.endome.		?							?			?									

CICLO NATURAL MODIFICADO VS CICLO SUSTITUIDO

Existen múltiples estudios que comparan la transferencia en ciclo natural vs sustituido. En la mayoría de ellos no hay diferencia significativa en cuanto a tasa de nacido vivo; sin embargo, estudios recientes indican una diferencia leve en beneficio de la transferencia en ciclo natural.

La transferencia de embriones congelados euploides únicos en ciclo natural se asoció con tasas de embarazo en curso significativamente más altas que la transferencia en ciclo sustituido (4). O al menos ha demostrado ser tan igual que un ciclo sustituido (5).

Es recomendable siempre administrar soporte de fase lútea en la preparación en ciclo natural (6).

La dosis de progesterona debe iniciarse 48 horas post administración de HCG a dosis de 200mg vía vaginal cada 12 horas. Debe mantenerse hasta las 12 semanas en caso haya embarazo (7).

VENTAJAS Y DESVENTAJAS DEL CICLO NATURAL MODIFICADO	
Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> - Menor coste. - Mejor tasa de embarazo clínico (no significativo). - Manejo más amigable (menor uso de medicamentos). - Preparación endometrial puede iniciar más rápido que ciclo sustituido (en caso de use agonistas de GnRH). 	<ul style="list-style-type: none"> - Paciente debe tener ciclos ovulatorios con periodos regulares. - Debe presentar grosor endometrial adecuado. - Mayor número de controles ecográficos. - Mayor porcentaje de cancelación de transferencia. - La transferencia embrionaria puede caer en un día fijo (puede ser feriados o domingos).

VENTAJAS Y DESVENTAJAS DEL CICLO SUSTITUIDO	
Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> - Puede utilizarse en cualquier edad. - Puede utilizarse en ciclos regulares o irregulares. - Se puede optimizar el grosor endometrial al suministrar estrógenos exógenos u otros medicamentos. - Permite programar de manera flexible la fecha de transferencia embrionaria. - Menor porcentaje de cancelación del ciclo. 	<ul style="list-style-type: none"> - Mayor coste. - Mayor tiempo para iniciar preparación endometrial (con uso de agonistas). - Manejo menos amigable (mayor uso de medicamentos).

IV. CONTRAINDICACIONES

- Estenosis cervical severa.
- Infección cérvico vaginal activa moderada-severa.

V. PERSONAL RESPONSABLE

- Médico Gineco Obstetra de la Unidad de Reproducción Humana del INMP.
- Licenciada de Enfermería de la Unidad de Reproducción Humana del INMP.
- Biólogos de la Unidad de Reproducción Humana del INMP.

VI. MATERIAL Y EQUIPO

- Valerato de estradiol 2mg.
- Progesterona micronizada 200mg.
- Hormona gonadotropina corionica humana (HCG) 5000 UI.
- Acetato de leuprolide 3.75 mg.
- Ecógrafo con sonda transvaginal para monitoreo folicular.

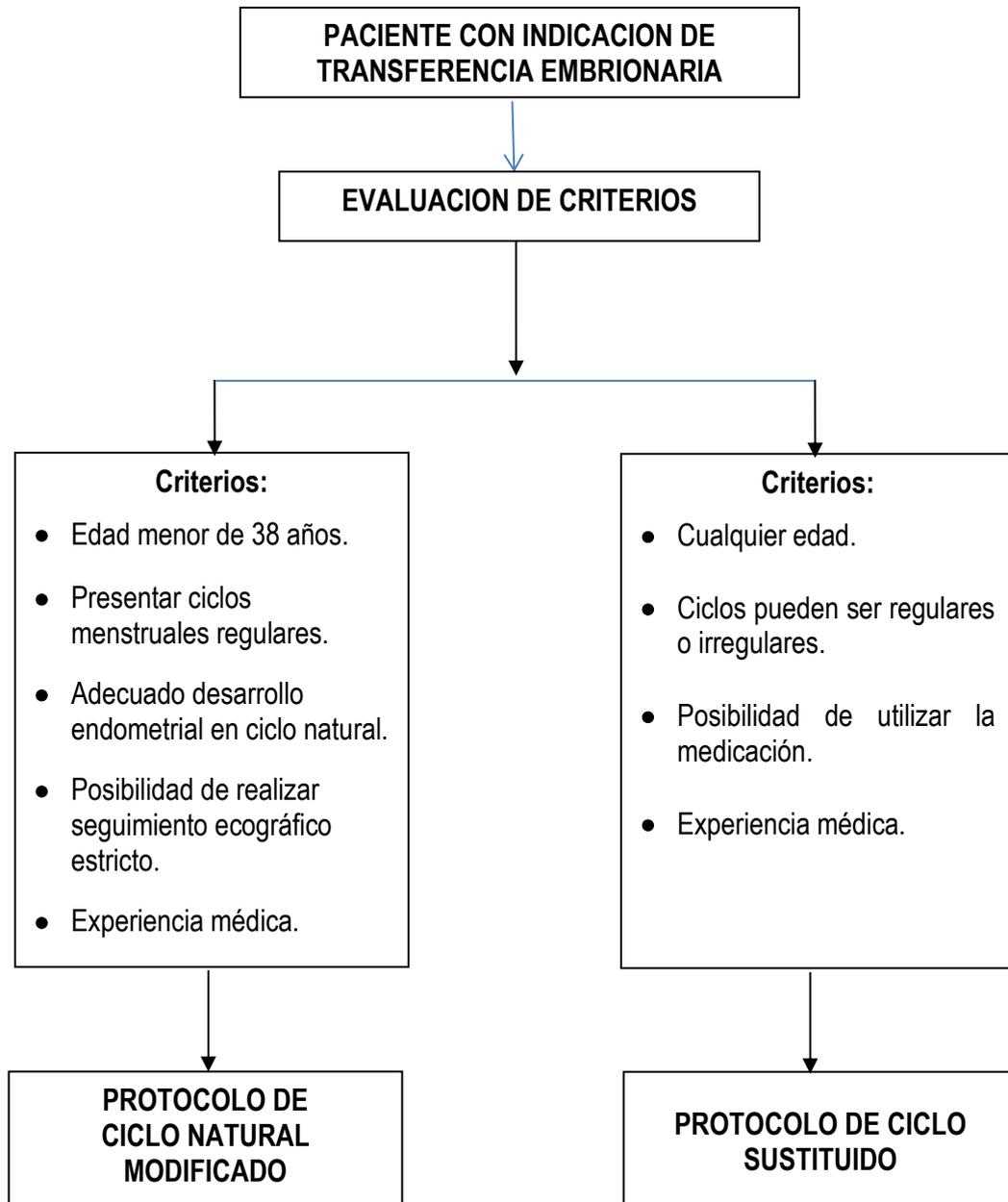
VII. PROCEDIMIENTO

- Administración de medicamentos según esquema y dosis indicadas en hoja de monitoreo ovulatorio.

VIII. COMPLICACIONES

- Embarazo múltiple.

IX. FLUJOGRAMA DE PREPARACIÓN ENDOMETRIAL:



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Groenewoud ER, Cohlen BJ, Macklon NS. Programming the endometrium for deferred transfer of cryopreserved embryos: hormone replacement versus modified natural cycles. *Fertil Steril*. 2018;109(5):768-774.
2. Mackens S, Santos-Ribeiro S, van de Vijver A, Racca A, Van Landuyt L, Tournaye H, Blockeel C. Frozen embryo transfer: a review on the optimal endometrial preparation and timing. *Hum Reprod*. 2017;32(11):2234-2242.
3. Groenewoud ER, Cantineau AE, Kollen BJ, Macklon NS, Cohlen BJ. What is the optimal means of preparing the endometrium in frozen-thawed embryo transfer cycles? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013 Sep-Oct;19(5):458-70.
4. Wang A, Murugappan G, Kort J, Westphal L. Hormone replacement versus natural frozen embryo transfer for euploid embryos. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;300(4): 1053-1060.
5. Greco E, Litwicka K, Arrivi C, Varricchio MT, Caragia A, Greco A, Minasi MG, Fiorentino F. The endometrial preparation for frozen-thawed euploid blastocyst transfer: a prospective randomized trial comparing clinical results from natural modified cycle and exogenous hormone stimulation with GnRH agonist. *J Assist Reprod Genet*. 2016;33(7):873-84.
6. Orvieto R, Feldman N, Lantsberg D, Manela D, Zilberberg E, Haas J. Natural cycle frozen-thawed embryo transfer-can we improve cycle outcome? *J Assist Reprod Genet*. 2016;33(5):611-615.
7. Schwartz E, Bernard L, Ohl J, Bettahar K, Rongières C, Lichtblau I, Pirrello O. Luteal phase progesterone supplementation following induced natural cycle frozen embryo transfer: A retrospective cohort study. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2019;48(2):95-98.

GUIA DE PROCEDIMIENTO: DESINFECCIÓN TERMINAL DE LA SALA DE ASPIRACIÓN Y TRANSFERENCIA DE EMBRIONES

I. INTRODUCCIÓN

En la sala de Aspiración y Transferencia de Embriones se desarrollarán procedimientos altamente delicados, como desde la punción para la obtención de ovocitos hasta la transferencia embrionaria, pasando por la manipulación de los medios de cultivo y muestras de semen.

Descuidos y mala desinfección pueden desencadenar fallos de fecundación o bloqueo del desarrollo embrionario, por lo consiguiente pérdida del ciclo para la paciente. Se debe tener mucho cuidado en la desinfección de la sala de procedimientos para no afectar los procesos del desarrollo embrionario.

II. OBJETIVO

Emplear insumos no tóxicos, no volátiles, para proteger a las células vivas como los ovocitos, espermatozoides y embriones.

Eliminar la fuente de contaminación para tener un ambiente limpio y desinfectado.

Disminuir la mayor cantidad de microorganismos contaminantes y suciedad de la sala.

III. MATERIALES PARA DESINFECCIÓN

Agua, jabón (neutro) y amonio cuaternario.

Mechón (debe ser exclusivo para la Sala de Aspiración y Transferencia de Embriones).

Guantes, espátula, letreros de precaución de piso húmedo.

IV. PERSONAL RESPONSABLE

Personal de limpieza

V. RECOMENDACIONES PARA EL PERSONAL DE LIMPIEZA ANTES DE REALIZAR LA DESINFECCIÓN

Higiene personal (baño diario, cabello recogido).

Sin joyas, pulseras, uñas cortas y limpias (sin esmalte, no postizas).

Queda absolutamente prohibida la aplicación de colonias, perfumes, esmaltes debido a que son hechos de componentes químicos tóxicos, volátiles que pueden ocasionar el bloqueo del desarrollo embrionario, destrucción de ovocitos y espermatozoides, y por consiguiente muerte de dichas células.

Uso adecuado de los medios de barrera: Uniforme correcto, gorro, mascarilla y botas limpias (el cambio se realizará si éstas tuviera salpicadura de sangre y otros fluidos orgánicos potencialmente contaminantes).

Lavarse las manos antes y al término de un procedimiento y después de retirarse los guantes.

VI. TIPOS DE DESINFECCIÓN: RECURRENTE Y TERMINAL

DESINFECCIÓN RECURRENTE: Se realizará después de cada procedimiento desinfectando solo pisos con (agua, jabón neutro y amonio cuaternario).

DESINFECCIÓN TERMINAL: Se realizará cada 15 días

De arriba hacia abajo: Iniciando por techos, lámparas empotradas posteriormente paredes, puertas y al último suelo.

De lo limpio hacia lo sucio: Iniciar de lo más limpio y terminar en lo más contaminado, evitando así la proliferación de los microorganismos.

Realizar la limpieza del ambiente físico del quirófano empezando siempre de adentro hacia afuera.

Utilizar guantes y triple recipiente:

1er. Cubo: 2Lt. Agua + jabón neutro 10cc.

2do. Cubo: Solo agua

3er. Cubo: Amonio cuaternario preparado (8Lt. De agua y 20ml. Amonio cuaternario).

Humedecer el mechón en el agua con el jabón diluido, iniciar por la zona más limpia hacia la más contaminada y de adentro hacia afuera. Los movimientos se harán de forma horizontal de arriba hacia abajo tratando de no pasar dos veces por el mismo lugar. Luego enjuagar el mechón en el segundo recipiente y después humedecer otra vez en el tercer recipiente.

VII. RECOMENDACIONES:

Si el área es muy amplia dividirla en dos, es necesario de utilizar el letrero de aviso de de "precaución de piso húmedo" para evitar accidentes.

Retirar las suciedades que se encuentren adheridas.

Este material es exclusivamente para la Sala de Aspiración y Transferencia Embrionaria el cual debe estar marcado.

El material se desinfectará con agua, jabón y amonio cuaternario.