



VNIVERSITAT  
ID VALÈNCIA

DEPARTAMENT DE PEDIATRIA, OBSTETRÍCIA I GINECOLOGIA  
FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA

TESIS DOCTORAL

**IMPORTANCIA DEL TAMAÑO UTERINO EN EL DIAGNÓSTICO  
Y PRONÓSTICO DE LAS MUJERES CON PROBLEMAS DE  
FERTILIDAD**

**Presentada por:**

**MARÍA ELIA GARCÍA VERDEVÍO**

**Licenciada en Medicina**

**Dirigida por:**

**DR. MIGUEL DOLZ ARROYO**

**PROF.DR. FERNANDO BONILLA MUSOLES**

**Valencia, 2015**

Prof. Dr. FERNANDO BONILLA MUSOLES, Catedrático de Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la Universitat de València.

Dr. D. MIGUEL DOLZ ARROYO, especialista en Obstetricia y Ginecología.

CERTIFICA: Que bajo su dirección Dña. MARÍA ELIA GARCÍA VERDEVÍO ha realizado el trabajo “Importancia del tamaño uterino en el diagnóstico y pronóstico de las mujeres con problemas de fertilidad” y para que conste a los efectos legales oportunos firma la presente en Valencia a 28 de Septiembre de 2015.

Dr. D. Miguel Dolz Arroyo

**Prof. Dr. Fernando Bonilla Musoles**

**A mi familia, aquellos que construyeron mis cimientos, mi presente que es mi apoyo incondicional y por último, mi futuro, a los que acompañaré.**

# ÍNDICE:

## RESUMEN

### INTRODUCCIÓN

1. ASPECTOS EMBRIOLÓGICOS:
  - 1.1. El desarrollo gonadal
  - 1.2. Diferenciación de los conductos genitales
  - 1.3. Diferenciación de los genitales externos
  
2. EL ÚTERO ES UN ÓRGANO ENDOCRINOLÓGICO
  
3. MALFORMACIONES UTERINAS:
  - 3.1. Definición, incidencia y prevalencia
  - 3.2. Clasificaciones de malformaciones uterinas
  - 3.3. La hipoplasia uterina en las clasificaciones de malformaciones uterinas
  - 3.4. Implicaciones y técnicas diagnósticas de las malformaciones uterinas
  
4. PATOLOGÍA GINECOLÓGICA Y SU ASOCIACIÓN A LA HIPOPLASIA UTERINA EN LA LITERATURA:
  - 4.1. En los abortos de repetición
  - 4.2. En el síndrome de ovario poliquístico
  - 4.3. En la endometriosis
  - 4.4. En la infertilidad
  - 4.5. En la incidencia de gestación ectópica

### JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

1. Análisis bibliométrico
2. Justificación

### HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. Hipótesis de estudio
2. Objetivos:
  - 2.1. Objetivos principales
  - 2.2. Objetivos secundarios

## MATERIAL Y MÉTODOS

1. Características del estudio
  - 1.1 Diseño del estudio
  - 1.2 Población
2. Análisis estadístico

## RESULTADOS

1. Descripción de las mujeres incluidas en el estudio
2. Resultados obtenidos durante el seguimiento
3. Análisis del primer ciclo aplicado
  - 3.1 Prueba de embarazo positiva en el primer ciclo
  - 3.2 Embarazo evolutivo en el primer ciclo
  - 3.3 Nacimientos en el primer ciclo
4. Análisis del segundo ciclo aplicado
  - 4.1 Prueba de embarazo positiva en el segundo ciclo
  - 4.2 Embarazo evolutivo en el segundo ciclo
  - 4.3 Nacimientos en el segundo ciclo
5. Análisis del resto de ciclos aplicados
  - 5.1 Resultados obtenidos en el tercer ciclo
  - 5.2 Resultados obtenidos en el cuarto ciclo
  - 5.3 Resultados obtenidos en el quinto ciclo

## DISCUSIÓN

## CONCLUSIÓN

## BIBLIOGRAFÍA

## **RESUMEN**

### 1. Título del proyecto:

“Importancia del tamaño uterino en el diagnóstico y pronóstico de las mujeres con problemas de fertilidad”.

### 2. Hipótesis de trabajo:

- ¿Es la hipoplasia uterina uno de los factores a valorar en pacientes en estudio de fertilidad?
- ¿Cuál es la relación entre el tamaño uterino y un resultado positivo de gestación en un ciclo de una técnica de reproducción asistida?

### 3. Objetivos:

#### 3.1. Principales:

- Valorar el tamaño uterino medido en su diámetro longitudinal definido por la distancia desde orificio cervical externo (OCE) hasta el límite fúndico de la cavidad endometrial: histerometría. Establecer los límites, en centímetros, que se asocien a menores tasas de gestación tras un tratamiento de reproducción asistida.
- Medición ecográfica del grosor endometrial en el momento de la técnica de reproducción asistida y determinar los límites del mismo que se asocian a menores tasas de gestación en tratamientos de reproducción asistida.
- Determinar los límites de tamaño uterino que definirían un útero hipoplásico y si éste, debe ser considerado un tipo de malformación uterina.
- Valorar el pronóstico reproductivo de mujeres con úteros de menor tamaño y si el tamaño influye en el número de ciclos que estas pacientes realizan o aumenta la incidencia de abortos en primer trimestre (incluyendo abortos bioquímicos, gestaciones ectópicas,...).

#### 2.2. Objetivos secundarios:

- Valorar la importancia de las variables histerometría y diámetro entre ambos ostium (DIO), conjuntamente o por separado, en cuanto a probabilidad de gestación, en una paciente sometida a un tratamiento de reproducción asistida. Establecer si histerometrías menores de 6,5 centímetros asocian menores tasas de gestación. Ligado o no, a valores de DIO por debajo de 2,5 centímetros.
- Valoración de la proporcionalidad uterina como factor pronóstico de éxito en una paciente sometida a una técnica de reproducción. Dicho parámetro definido por la siguiente fórmula:  $DIO/histerometría \times 100$ . Es decir, hasta qué punto, la armonía existente entre la histerometría y el DIO influye en las tasas de éxito reproductivo.

#### 4. Diseño del estudio:

Se trata de un estudio retrospectivo en el que se han estudiado, finalmente, 1.082 ciclos de un total de 859 pacientes tratadas consecutivamente con técnicas de reproducción asistida en el Departamento de Fertilidad del Hospital Clínico Universitario y en la Clínica FIV Valencia.

#### 5. Lugar de ejecución:

Llevado a cabo en Hospital Clínico Universitario de Valencia situado en la Avenida Blasco Ibáñez número 17 y en el Centro de Reproducción Asistida Clínica FIV Valencia en la calle Santa Rosa número 12, Valencia.

#### 6. Material y métodos:

El estudio se realiza sobre 859 pacientes en las que se valorarán, entre otras, las siguientes variables:

- La historia personal de la paciente y su pareja con el diagnóstico por el que se inicia el tratamiento de reproducción asistida.
- Resultado de las exploraciones complementarias: histerometría, diámetro entre ambos ostium y grosor máximo del endometrio evaluados por ecografía vía vaginal, histerosalpingografía y espermograma.
- Medición uterina: el útero se evaluará en primer lugar en un corte longitudinal, en el cual, se visualice la totalidad del órgano, desde OCE hasta fondo uterino con la sonda ecográfica vía vaginal, en este corte se

medirá la histerometría y el grosor del endometrio. En segundo lugar, en un corte transversal a nivel de fondo uterino, se obtiene la medida máxima entre ambos ostium. Las medidas han sido estandarizadas en todas las pacientes.

- El estudio estadístico es retrospectivo y descriptivo de las variables de interés. Todos los análisis se han llevado a cabo utilizando el programa SPSS para Windows (1) y R (2).

## 7. Resultados:

La tasa de éxito, definida como test de gestación positivo, general es del 44,4%. En el primer ciclo de tratamiento de reproducción asistida se confirma la asociación entre el resultado del test de gestación positivo y la edad (p-valor = 0.005), la técnica de reproducción asistida empleada (p-valor = 0.001), la historia reproductiva anterior (p-valor = 0.026), el diámetro entre ambos ostium (DIO) (p-valor = 0.018) y la reserva ovárica (p-valor = 0.014). No encontrando influencia en el resultado del test por las variables histerometría o grosor endometrial. Respecto a la capacidad predictiva del DIO, se observan los mayores porcentajes de éxito en los valores centrales de la distribución en lugar de en los valores extremos, teniendo un efecto predictor significativo con tasas de embarazo mayores en las mujeres con valores entre 2,4 y 3,2 cm.

En cuanto a la probabilidad de embarazo evolutivo, en el primer ciclo destaca la edad como factor protector de la evolución de embarazo (p-valor = 0.036), mientras que el valor del DIO (p-valor < 0,001) es factor precursor de la evolución del embarazo.

En el segundo ciclo, los resultados son similares pero el grosor endometrial se convierte en un factor significativo (p-valor = 0.036) y se observa, además, una mayor probabilidad de prueba positiva entre las mujeres con una prueba positiva en el ciclo anterior, pero estas diferencias no son significativas, aunque el número de mujeres que cumple esta característica es reducido.

## 8. Conclusión:

Los resultados obtenidos abren nuevas variables a tener en cuenta en las parejas que se someten a tratamientos de fertilidad. La importancia del tamaño uterino,



cobra relevancia convirtiéndose en un factor determinante en el éxito del tratamiento. La posibilidad de nuevos estudios prospectivos que obtengan estos resultados solidificará el valor de las nuevas variables aquí halladas, de cara a obtener cada vez mejores resultados y por tanto, mejorar la calidad de atención a las pacientes que lleven a cabo un tratamiento de fertilidad.

10. Palabras clave: histerometría, diámetro entre ambos ostium, DIO, infertilidad, resultados FIV/ICSI.

## **INTRODUCCIÓN**

Cualquier introducción abarca una amplia variedad de conceptos que pretenden esclarecer hacia donde se dirige el autor en su investigación. En este caso, los pilares sobre los que se asienta el tema de la tesis se pueden esquematizar como sigue a continuación.

Comenzando con el desarrollo embriológico del aparato genital femenino y ciertas consideraciones generales sobre el útero, siguiendo con las definiciones que existen en la literatura sobre el útero hipoplásico, definido en algunos artículos como un tipo de malformación uterina, revisando la bibliografía que existe hasta la actualidad relacionada con la hipoplasia uterina y su repercusión sobre la fertilidad y por último, estableciendo posibles relaciones entre la patología a estudio y otras patologías ginecológicas ya conocidas.

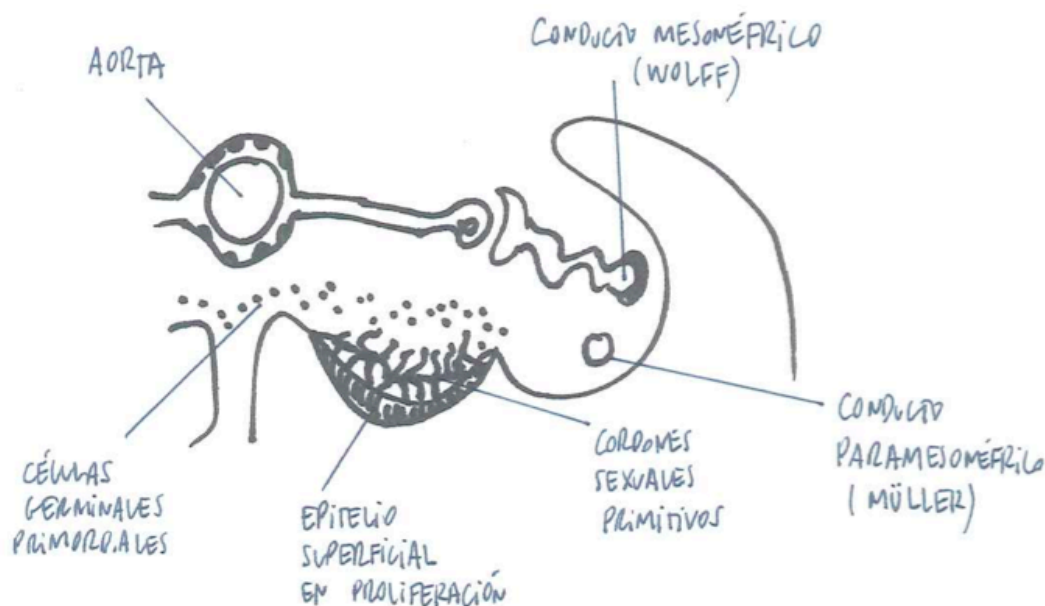
### **1. ASPECTOS EMBRIOLÓGICOS (3):**

#### **1.1. El desarrollo gonadal:**

La diferenciación sexual es un proceso complejo en el que intervienen muchos genes incluidos algunos que se encuentran en los cromosomas autosómicos. La clave del dimorfismo sexual está en el cromosoma Y, que contiene el gen SRY (región determinante del sexo) en su brazo corto. El producto proteico de este gen es un factor de transcripción que inicia una cascada de genes que determinarán el destino de los órganos sexuales primitivos. La proteína SRY es el factor determinante testicular, la presencia de esta proteína desencadena un desarrollo en sentido masculino y su ausencia, un desarrollo femenino.

Las gónadas inician su desarrollo en la quinta semana de gestación produciéndose un engrosamiento a ambos lados del mesenterio, la cresta urogenital. Esta cresta urogenital incluye a su vez el meso urogenital del mesonefros y la gónada primitiva.

Las células germinales primordiales aparecen sobre la tercera semana y emigran hacia las crestas urogenitales desde la capa endodérmica del saco vitelino entre la quinta y sexta semana. En caso de que las células germinales no alcancen las crestas urogenitales, las gónadas no se desarrollan. Por eso, las células germinales primordiales tienen una influencia inductora sobre el desarrollo de la gónada en el ovario o el testículo. Poco antes de la llegada de las células germinales primordiales, y durante su llegada, el epitelio de la cresta genital prolifera formando los cordones sexuales primitivos. En esta etapa aún no es posible diferenciar entre la gónada masculina o femenina, denominándose, gónada indiferente.



### *Gónada primitiva*

A partir de aquí, la gónada primitiva con sus células germinales primordiales, comienza a crecer en la cara interna de la cresta urogenital. En esa misma cara y en la cara lateral, empiezan a aparecer unos surcos que separan parcialmente la gónada del mesonefros y

forman el meso gonadal, que incluye, el mesoovario y el mesorquio. Es, en este momento, cuando comenzará la diferenciación gonadal en masculina o femenina.

En cuanto a la diferenciación gonadal femenina comienza más tardíamente que la masculina, en torno a la semana 8. Las células germinales primordiales llegan a la corteza del blastema ovárico, la parte más profunda de este blastema formará en el futuro la médula del ovario, desprovista de células germinales.

El epitelio celómico superficial continúa multiplicándose y crea una segunda generación de cordones sexuales exclusiva de la gónada femenina, los cordones corticales. En el cuarto mes de gestación estos cordones corticales se disgregan en cúmulos aislados, cada uno de ellos alrededor de una o más células primordiales. Las células germinales se convierten posteriormente en ovogonias mientras que las células epiteliales circundantes, que provienen del epitelio superficial, formarán las células foliculares. Por tanto, las células que envuelven a las células germinales son epiteliales planas y se transformarán en las células de la granulosa, y las células estromales, se convertirán en la capa de células tecales.

La mayoría de las ovogonias se divide por mitosis pero algunas de ellas se diferenciarán a ovocitos primarios que poseen mayor tamaño. Inmediatamente después de formarse, los ovocitos primarios, replican su DNA y entran en profase de la primera división meiótica. Durante los meses siguientes, las ovogonias incrementan su número, alcanzando un valor máximo, alrededor de 7 millones, en el quinto mes de embarazo. Tras este pico máximo comienza la atresia de muchas ovogonias y ovocitos primarios. Hacia el séptimo mes de gestación, la mayoría de las ovogonias ha degenerado, a excepción de algunas que se encuentran en la superficie. Todos los ovocitos primarios que sobreviven se encuentran en la primera división meiótica y están rodeados de una capa de células epiteliales planas (células foliculares). Al conjunto de ovocito primario y la capa de células epiteliales se le denomina folículo primordial.

Esta primera división meiótica no termina hasta que se alcanza la pubertad, aparentemente debido a una sustancia inhibidora de la maduración del ovocito secretada por las células foliculares.

En cuanto a la médula del ovario, se forma una *rete ovarii* que no está igual de bien desarrollada que la del testículo. Debido a este mal desarrollo, no existe continuidad entre los cordones sexuales ováricos y los conductos mesonéfricos. Por esto, cuando el óvulo madura sólo puede salir de la superficie ovárica mediante la ruptura de la misma.

Las futuras células hiliares, semejantes a las células de Leydig, se disponen en nidos y proceden del mesénquima que rodea a los cordones.

La normalidad del cromosoma X es necesaria para el desarrollo y maduración de las células germinales. Se supone que en este cromosoma existen locus que son vitales para la multiplicación y maduración de las células germinales (3).



*Adaptado de Langman Embriología médica con orientación clínica. 8ª edición.*

## 1.2. Diferenciación de los conductos genitales:

En torno a la semana 6 comienza el desarrollo de los conductos genitales. En el varón, los conductos mesonéfricos o de Wolff serán los que forman los conductos deferentes

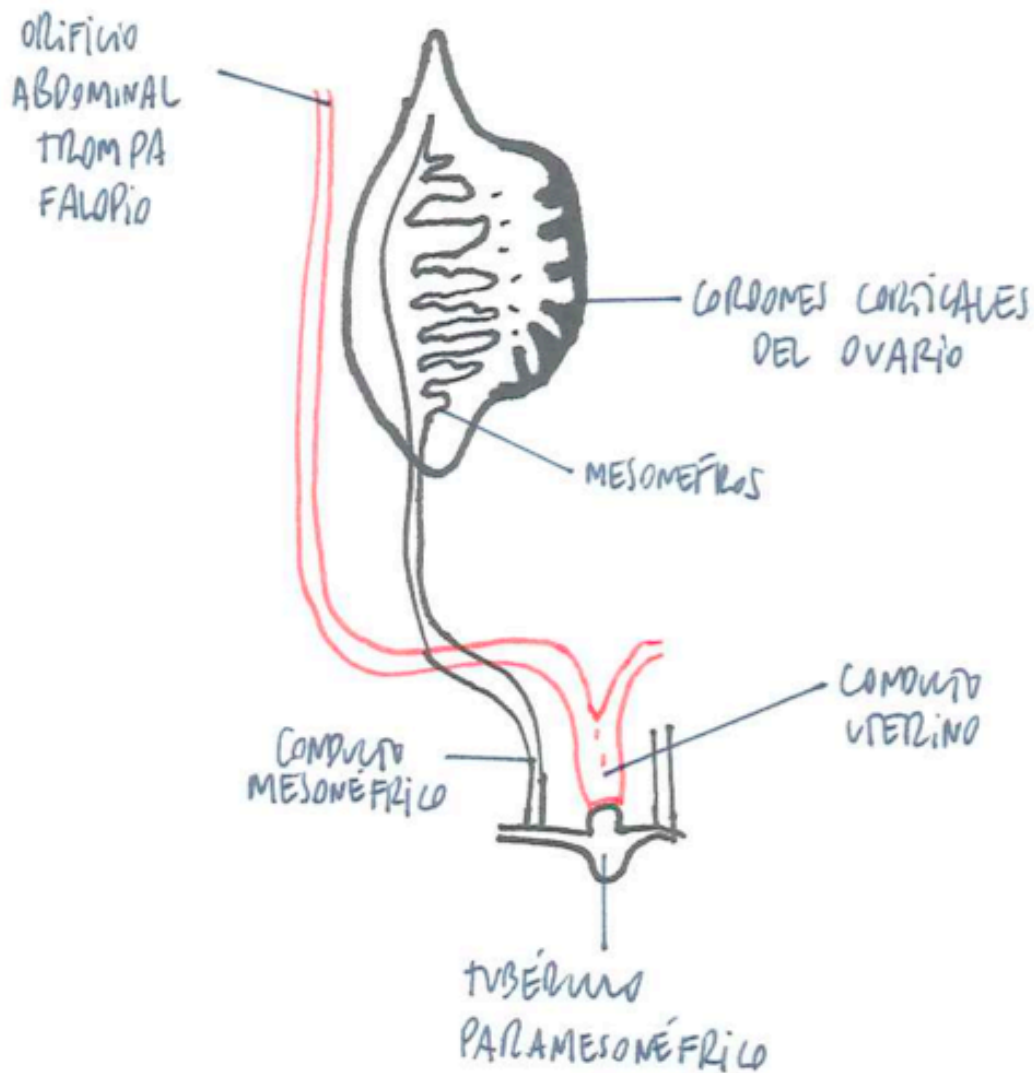
para la excreción de gametos. En la mujer, serán los conductos paramesonéfricos o de Müller los que derivarán en las trompas de Falopio, útero y vagina, encargados de la conducción del óvulo hasta el útero, en el caso, de las trompas (4).

Inicialmente, ambos sexos tienen ambas dotaciones de conductos y el que determina la degeneración de uno u otro conducto es el ambiente hormonal. En el caso de sexo femenino degenerarán los conductos de Wolff y en masculino, los conductos de Müller. En la diferenciación gonadal femenina, el conducto mesonéfrico degenera en estadios tempranos, aunque sí que contribuye a la formación de la vejiga y la uretra como en el sexo masculino (4).

El desarrollo de los conductos de Müller depende de la ausencia de tejido testicular y hormona antimülleriana (HAM), también conocida como sustancia inhibidora del conducto de Müller o factor inhibidor del conducto de Müller. En ausencia de HAM, miembro de la familia del factor de crecimiento transformador beta, se desarrollan en el feto las trompas de Falopio, el útero y la parte alta de la vagina a partir de los conductos paramesonéfricos (conductos de Müller). Para su desarrollo es necesaria la aparición previa de los conductos mesonéfricos, por tanto, las alteraciones en el desarrollo de las trompas, útero o porción superior de vagina están en relación con alteraciones a nivel renal (5). En el estudio publicado por Buttram y Gibbons (6) concluyen que un 31% de las pacientes con anomalías müllerianas padecen a su vez anomalías renales, siendo la ausencia congénita renal, la anomalía más frecuentemente encontrada. La evaluación renal debe ser llevada a cabo cuando hallamos una malformación mülleriana.

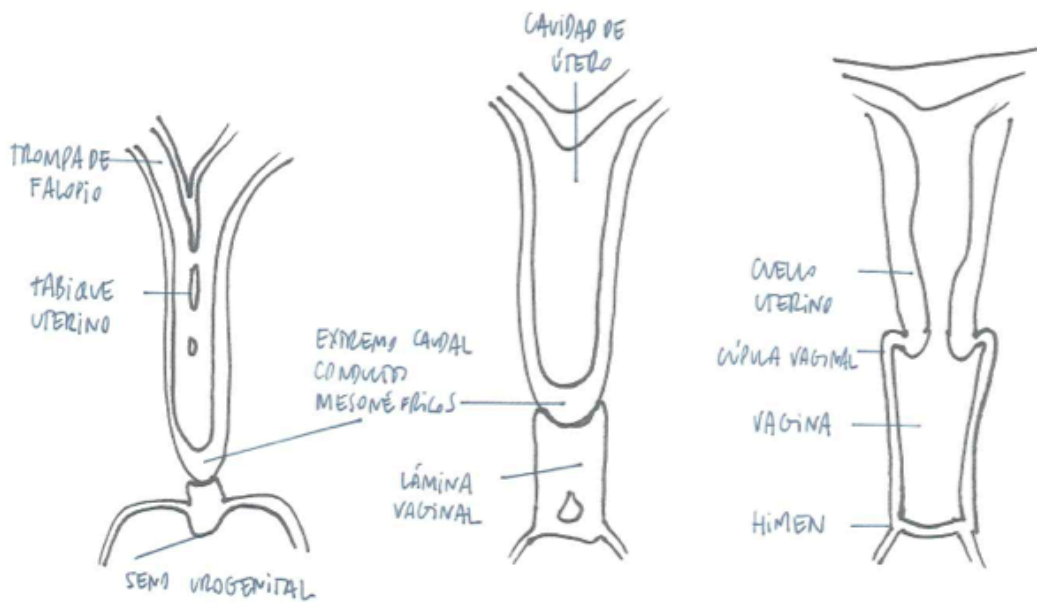
En la diferenciación del conducto paramesonéfrico se distinguen las siguientes porciones: 1) la porción craneal, que formará la trompa de Falopio, se encuentra paralela y exterior al conducto de Wolff; 2) la porción media, se fusiona con la del lado contralateral, horizontalizándose y pasando por delante de los conductos mesonéfricos que irán involucionando, formará los cuernos y el fondo uterino; 3) en último lugar, la porción más caudal, también resultado de la fusión de ambos lados, dará lugar al conducto útero-vaginal que se coloca en la cara posterior del seno urogenital y de él surgirá el resto del cuerpo uterino y los dos tercios superiores de la vagina. Por tanto, los conductos paramesonéfricos fusionados dan origen al útero y se encuentran rodeados por una capa de mesénquima, que constituye la túnica muscular del útero o

miometrio, y su revestimiento peritoneal, el perimetrio o serosa. En la semana 20 de gestación la mucosa uterina está diferenciada del endometrio. El endometrio derivado de la mucosa de los conductos de Müller fusionados tiene un papel fundamental en la reproducción con una alta complejidad teniendo la capacidad de responder a patrones cíclicos de estrógenos y progesterona cuando se instaura el ciclo menstrual ovárico (3).

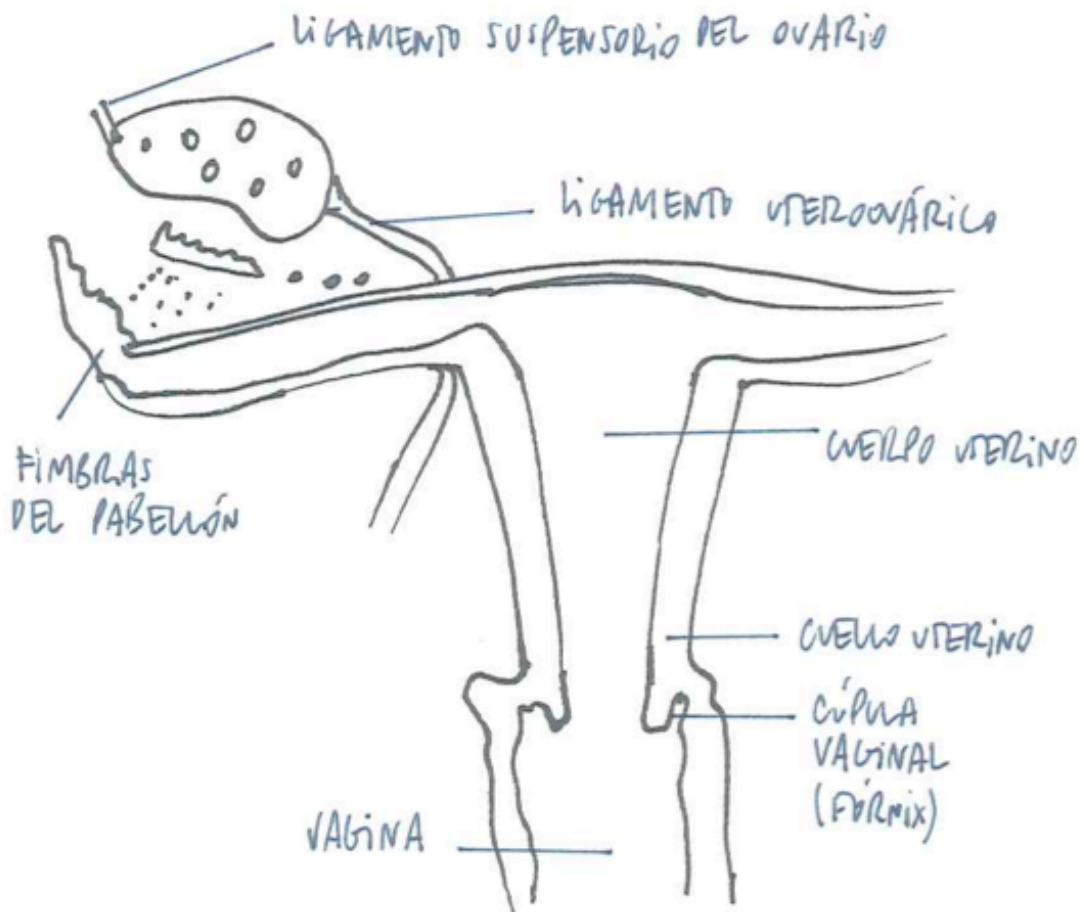


*Desarrollo embriológico uterino*

Posteriormente, el mesénquima prolifera y constituye el resto de la pared de la trompa y el útero con su correspondiente tejido muscular y conjuntivo.



*Desarrollo embriológico uterino*



*Anatomía genitales femeninos*



El tercio inferior de la vagina deriva del seno urogenital (capa endodérmica). Se evagina formando los bulbos senovaginales que crecen longitudinalmente hasta contactar con el extremo más distal de los conductos paramesonéfricos. A la formación de la vagina contribuyen también los conductos mesonéfricos (7). Sobre las semanas de gestación 13 a 17, el tabique de unión entre los conductos de Müller se reabsorbe comenzando a nivel del istmo uterino. Alrededor de la semana 20 de gestación, la vagina estará canalizada completamente.

El himen es la porción del seno urogenital que persiste de forma variable en la fusión de los bulbos senovaginales.

En la mujer se pueden encontrar restos de los túbulos excretores craneales o caudales, en el caso de localizarse en el mesoovario dan lugar al epoóforo y el paraoóforo, respectivamente.

En la diferenciación sexual femenina el conducto mesonéfrico desaparece por completo a excepción de una pequeña porción craneal que se encuentra en el epoóforo y, en ocasiones, una porción caudal que puede encontrarse a nivel del útero o la vagina, dando con el tiempo, posiblemente, un quiste, el denominado quiste de Gartner.

Aunque son necesarios más estudios en cuanto a la base genética del desarrollo embriológico mülleriano, el grupo de genes HOX ha sido identificado con un papel principal a la hora de determinar la posición a lo largo del eje de los conductos paramesonéfricos en desarrollo (8-10). Se considera que los genes HOX son una familia de genes reguladores que codifican factores de transcripción esenciales durante el desarrollo embriológico: Hoxa9 se expresa a elevados niveles en zonas que, en última instancia, se convertirán en las trompas de Falopio; Hoxa10 se expresa predominantemente en el útero en desarrollo; Hoxa11 se expresa en el segmento uterino inferior y el cérvix (11). Las mutaciones en ratones de los genes HOX muestran como resultado anomalías reproductivas significativas (12).

Las anomalías müllerianas son diagnosticadas *de novo* sin clara asociación con la herencia. Asociaciones familiares en cuanto a estas anomalías son muy raramente descritas en la literatura (13). El síndrome mano-pie-genital es un trastorno muy

infrecuente que asocia alteración en el tamaño de los pies, hipoplasia de los pulgares y diferentes grados de alteración en la fusión de los conductos müllerianos entre otros, descrito por Stern et al en 1970 (14). Alteraciones en el cariotipo han sido registradas en torno a un 7-8% en mujeres con anomalías congénitas uterinas (15). Debido a la baja frecuencia de estas malformaciones en padres biológicos es más probable que estas anomalías sean debidas a patrones poligénicos y multifactoriales (16).

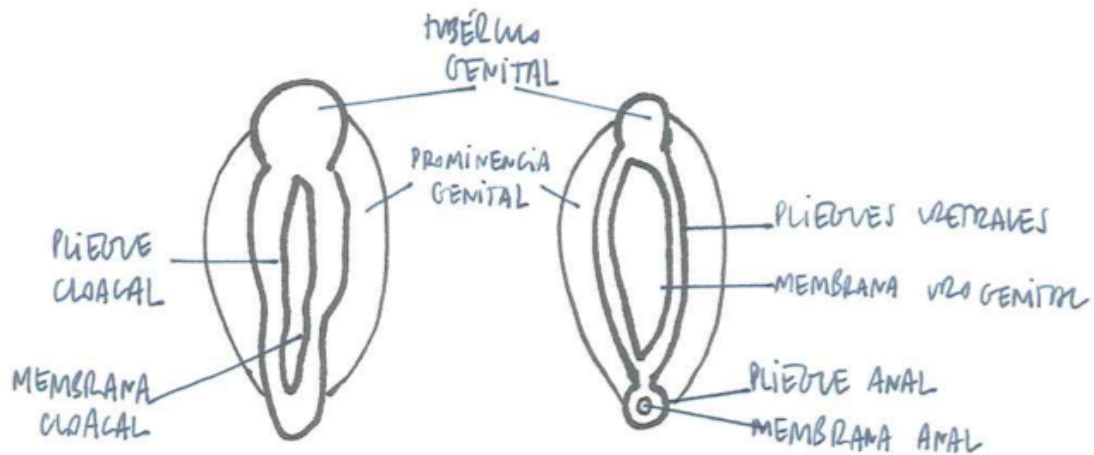
### 1.3. Diferenciación de los genitales externos (3,4):

En la tercera semana de gestación, las células mesenquimáticas de la línea media primitiva emigran hacia la membrana cloacal formando los pliegues cloacales. En dirección craneal estos pliegues se unen y dan lugar al tubérculo genital y en dirección caudal, estos pliegues se dividen formando los pliegues uretrales, a nivel anterior, y los pliegues anales, en la zona posterior. A ambos lados de los pliegues uretrales aparecen las eminencias genitales que en la mujer forman los labios mayores y en el varón, las eminencias escrotales.

Se desconocen los factores que intervienen en el desarrollo de los genitales externos femeninos, aunque parece que los estrógenos desempeñan su papel a este nivel. El tubérculo genital se alargará escasamente y se convierte en el clítoris. Los pliegues uretrales o genitales, en función de la bibliografía consultada, no se fusionan como en el varón y se transforman en los labios menores. Los labios mayores se forman tras el agrandamiento de las eminencias genitales.

El seno urogenital se encarga de la formación del tercio más distal de la vagina y de la porción más distal de la uretra. Este seno quedará abierto y forma el vestíbulo, también.

El tubérculo genital da lugar al clítoris, la protuberancia formará los labios mayores y los pliegues genitales no fusionados, se convertirán en los labios menores.



*Desarrollo de los genitales externos*

## 2. EL ÚTERO ES UN ÓRGANO ENDOCRINOLÓGICO (5):

El útero es una estructura dinámica que no sólo responde y cambia de una forma sensible a las señales hormonales del ciclo menstrual, sino que también está compuesto por tejidos complejos con funciones autocrinas y paracrinas importantes que actúan en él y en los tejidos contiguos de la unidad fetoplacentaria durante el embarazo. El componente más dinámico del útero es el endometrio.

El endometrio secreta muchas sustancias cuyas funciones y relaciones plantean un importante reto investigador (17). Además de crear un medio nutritivo de soporte para el embrión inicial, el endometrio tiene una importante función en la supresión de la respuesta inmunitaria en el útero gestante. Se desconocen los mecanismos que controlan la respuesta inmunitaria de las células deciduales, pero, sin duda, existe una influencia hormonal importante.

En un tejido que experimenta una degeneración cíclica no es extraña la presencia de citocinas que participan en la respuesta inflamatoria e inmunitaria. Entre los productos endometriales también se encuentran las interleucinas que estimulan la producción de prostaglandinas y citocinas. El factor 1 estimulador de colonias, es una citocina que influye en la proliferación celular y en la presencia de macrófagos. Los linfocitos T

activados producen interferón gamma, que inhibe la proliferación del epitelio endometrial. El factor inhibidor de la leucemia (LIF) se expresa en respuesta a varias citocinas y factores de crecimiento. Como las interleucinas, el LIF se encuentra en mayor cuantía durante la fase secretora, dominada por la progesterona, y al inicio de la decidua, y participa en la implantación del embrión (18,19). En el endometrio se encuentra la expresión génica del factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa), cuya actividad aumenta durante la fase proliferativa, disminuye al comienzo de la fase secretora y aumenta de nuevo en la mitad de la fase secretora (20).

Los factores de crecimiento son péptidos que se unen a receptores específicos de la membrana celular e inician vías de señalización intracelular. En la fase folicular del ciclo que conlleva una actividad proliferativa del endometrio, los factores de crecimiento, potentes mitógenos, sufren alteraciones muy importantes. Los estrógenos estimulan la expresión genética del factor de crecimiento epidérmico (EGF) y también de su receptor, y la producción del factor de crecimiento insulinoide (IGF). A su vez, el EGF provoca acciones de tipo estrogénico al interactuar con el mecanismo del receptor estrogénico (21). El EGF, un mitógeno potente, se encuentra en el estroma endometrial y en las células epiteliales durante la fase folicular del ciclo y en las células del estroma durante la fase lútea (22). El factor de crecimiento transformador alfa (TGF-alfa) y el EGF utilizan el mismo receptor y son mediadores importantes del crecimiento del endometrio mediado por estrógenos. Las concentraciones de TGF-alfa alcanzan su máximo a mitad de ciclo, al contrario que las de EGF, que son relativamente estables y no cíclicas (23-25).

Los factores de crecimiento insulinoides promueven la mitosis y la diferenciación celular. Se expresan de manera controlada por los estrógenos y la progesterona. El IGF-I predomina en la fase proliferativa y en los inicios de la fase secretora. El IGF-II aparece a mitad y al final de la fase secretora y persiste en la fase inicial decidual (26). La expresión del IGF-I endometrial se correlaciona con las concentraciones circulantes de estrógenos durante el ciclo menstrual (27), lo que indica que su síntesis está regulada por estrógenos e interviene en el crecimiento del endometrio inducido por estas hormonas, mientras que el IGF-II participa en la diferenciación de la respuesta de la progesterona. En estudios con monos se ha observado que el IGF-I es el principal

regulador del crecimiento del miometrio en respuesta a los estrógenos y también a la combinación de estrógenos y progesterona (28).

Como en cualquier otra zona del organismo, la actividad IGF en el miometrio está regulada por proteínas de unión al IGF que responden a los esteroides sexuales de distinta forma, la IGFBP-2 (proteína de unión de factor insulinoide de crecimiento tipo 2) actúa paralelamente a la respuesta del IGF-I, mientras que la IGFBP-3 disminuye en el músculo pero aumenta en el endotelio vascular en presencia de estrógenos. La IGFBP-4 y la IGFBP-5 responden a los estrógenos pero no se afectan por la progesterona (29).

La hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) está presente en el endometrio, especialmente en el secretor y en la decidua (30). En las células de la decidua humana, la GnRH aumenta la expresión de las metaloproteinasas de la matriz, lo que indica su participación en la regulación de las enzimas implicadas en la implantación (31).

Las prostaglandinas se producen en las células epiteliales y en las estromales, el contenido máximo de las mismas se alcanza al final de la fase secretora endometrial. La prostaglandina predominante en el endometrio es la  $F_{2\alpha}$ , sustancia estimuladora de las contracciones miometriales (32). La producción endometrial de prostaglandinas disminuye considerablemente tras la implantación indicando que existe un mecanismo activo que suprime su acción (33). La producción de prostaglandinas requiere el apoyo de los estrógenos pero también se ve modificada por la progesterona (34).

El tromboxano se sintetiza en los tejidos uterinos. La expresión génica de la tromboxano sintasa y del receptor del tromboxano se puede localizar en las glándulas endometriales, las células estromales, el músculo liso del miometrio y los vasos uterinos. El tromboxano  $A_2$  es un potente vasoconstrictor y estimulador de las células del músculo liso. Debido a su rápido metabolismo, su acción se ve limitada a actividades autocrinas y paracrinas (35).

Las mujeres que presentan un sangrado menstrual excesivo asocian alteraciones en la producción normal de prostaglandinas. Por esta razón, se puede conseguir una reducción en la pérdida menstrual si se utiliza alguno de los antiinflamatorios no

esteroideos que inhiben la síntesis de prostaglandinas. Estos fármacos también son de elección en el tratamiento de la dismenorrea mediada por prostaglandinas.

La fibronectina y la laminina son sustancias de la matriz extracelular secretadas por las células estromales del endometrio en respuesta a la progesterona (36). Estas proteínas son moléculas importantes que intervienen durante la implantación. Las integrinas son una familia de glucoproteínas que actúan como receptores para sustancias como el colágeno, fibronectina y laminina. Las integrinas se expresan en cantidad en el endometrio y tienen un papel de importancia en las interacciones intercelulares (37). La expresión de las integrinas está regulada por citocinas y factores de crecimiento y no por estrógenos y progesterona (38).

Las endotelinas son vasoconstrictores potentes producidos en las células del endotelio vascular. La actividad vasoconstrictora de la endotelina 1, presente en el endometrio, se encuentra equilibrada ya que esta sustancia además, favorece la síntesis de otras vasodilatadoras como el óxido nítrico y la prostaciclina. La endotelina 1 se sintetiza en las células del estroma endometrial y en el epitelio glandular bajo estímulo de TGF alfa y de la interleucina 1 alfa (39). La endotelina 1 es uno de los compuestos responsables de la vasoconstricción que provoca el sangrado menstrual. También estimula las contracciones miométriales y puede influir en la dismenorrea. Como última característica, la endotelina 1 es un mitógeno que puede promover la reepitelización cicatricial del endometrio. Las células de la decidua humana también sintetizan y secretan endotelina 1, que desde allí se transporta hacia el líquido amniótico (40).

La angiogénesis es un proceso esencial para el crecimiento y el desarrollo de los tejidos. Los tejidos del aparato reproductor femenino sufren procesos periódicos y rápidos de crecimiento y regresión, de hecho, el endometrio es una fuente importante de factores angiogénicos durante el ciclo menstrual y también, el embarazo (41). Los factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) son un conjunto de mitógenos de las células endoteliales que se expresan en el endometrio humano y alcanzan su concentración máxima coincidiendo con la angiogénesis mayor en la fase secretora del ciclo menstrual (42).

La angiogénesis también depende de otros muchos factores de crecimiento y de otras sustancias como la fibronectina y las prostaglandinas. En particular, la familia de los factores de crecimiento de los fibroblastos es altamente mitógena tanto en las células endoteliales como en las estromales del endometrio, en cambio, las angiopoyetinas se encargan de mantener el endometrio impidiendo la apoptosis. El endometrio también produce proteínas inhibitoras que modulan el crecimiento, esto es el reflejo de la existencia de un equilibrio entre los factores inhibidores y los estimuladores. La expresión de los receptores estrogénicos alcanza su máximo en todos los tipos de células endometriales y miometriales al final de la fase folicular, siendo la concentración mayor en el epitelio glandular. Al comienzo de la fase lútea disminuye la expresión de los receptores estrogénicos y posteriormente a mitad y final de esta fase aumentan de nuevo. Estas diferencias reflejan los cambios cíclicos del estradiol y la progesterona. La expresión del receptor de progesterona en el epitelio glandular endometrial alcanza su máximo al final de la fase folicular y al comienzo de la fase lútea y después disminuye hasta niveles prácticamente indetectables alrededor de la mitad de la fase secretora. Las células estromales del endometrio muestran pequeñas fluctuaciones de los receptores de progesterona durante el ciclo menstrual. Muchos de los sucesos en el crecimiento y funcionamiento del útero están regulados por la interrelación entre estrógenos y progesterona. En general, la progesterona antagoniza la estimulación de la proliferación y el metabolismo que ejercen los estrógenos. Este antagonismo se puede explicar por los efectos de los progestágenos sobre los receptores estrogénicos, sobre las enzimas que provocan la excreción de estrógenos desde las células y por último, por la supresión que ejerce la progesterona en la transcripción de los oncogenes mediada por los estrógenos (43,44).

El receptor androgénico se encuentra en el endometrio en todas las etapas del ciclo menstrual, en el endometrio postmenopáusico y en la decidua del embarazo. Llama la atención que su concentración se mantiene constante durante todo el ciclo (45).

Es indudable, por tanto, que el útero es un órgano endocrinológico, existen una cantidad de sustancias activas relacionadas amplísima. Simplemente se debe recordar, por un lado que, el endometrio es necesario para la reproducción y por otro, el ciclo complejo y sincrónico que acontece en el endometrio no sólo depende del camino endocrino que marcan el estradiol y la progesterona sino que también es mediado y regulado por una

amplia cantidad de sustancias bioquímicas producidas localmente que contribuyen a la secuencia dinámica de fenómenos morfológicos y bioquímicos dedicados repetidamente a la nutrición y el soporte del embrión inicial (5).

#### RESUMEN DE SUSTANCIAS ACTIVAS ENDOMETRIALES (5):

- A) LÍPIDOS: prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos.
- B) CITOCINAS: Interleucina 1 alfa, Interleucina 1 beta, Interferón gamma, Factor 1 estimulador de colonias, Factor de necrosis tumoral alfa, Factor inhibidor de la leucemia.
- C) PÉPTIDOS: Prolactina, Relaxina, Prorrenina, Renina, Endorfina, Endotelina 1, Corticoliberina, Fibronectina, Uteroglobulina, Lipocortina 1, Proteína similar a la hormona paratiroidea, Integrinas, Receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF, EGF de unión a la heparina, TGF alfa), Familia del factor de crecimiento insulinoide (IGF-I, IGF-II, IGFBP 1-6), Factor derivado del crecimiento de las plaquetas, Factor de crecimiento transformador beta, Factor de crecimiento de los fibroblastos, Factor de crecimiento endotelial vascular.



### 3. **MALFORMACIONES UTERINAS:**

#### 3.1. Definición, incidencia y prevalencia:

Las malformaciones del aparato genital femenino se definen como aquellas anomalías en el proceso de formación que afectan a las trompas, útero, vagina e introito, asociando o no, afectación de los ovarios, del sistema excretor urinario, esqueleto u otros órganos. En este grupo quedarían excluidas las anomalías que afectan a la determinación y diferenciación sexual.

Las alteraciones congénitas de los conductos de Müller son relativamente frecuentes y contribuyen a los problemas de esterilidad, pérdida recurrente de gestaciones y mala evolución del embarazo en cuanto a patología obstétrica asociada, que se presentan en el 25 % de la pacientes que tienen alteraciones uterinas (46-49), de hecho, las malformaciones importantes son tres veces más frecuentes en mujeres con abortos recurrentes (50). En cuanto a la patología obstétrica asociada, encontramos el parto pretérmino, las presentaciones anómalas, entre otras. Debido a ello, son causa de mayor intervencionismo y mortalidad perinatal. Clásicamente, en estas pacientes se indicaba el cerclaje de manera electiva como medida preventiva frente al parto pretérmino. Estas malformaciones no sólo tienen consecuencias a nivel obstétrico sino que también son causa de dismenorrea y dispareunia, incluso amenorrea.

La incidencia de anomalías müllerianas en mujeres es aproximadamente del 3-4% (51). Existen datos recientes en la literatura que hablan de una prevalencia del 4 al 7% (51-53). En aquellas mujeres que presentan abortos recurrentes es, en torno al 5-10%, y en las pacientes con abortos tardíos y partos pretérmino, se sitúa por encima del 25% (54). El cálculo de la incidencia exacta de las anomalías müllerianas en la población general es dificultoso y parte de esta dificultad viene dada por el hecho de que, muchas mujeres con anomalías müllerianas no presenta resultados adversos clínicos escapándose de su diagnóstico o detección (6).

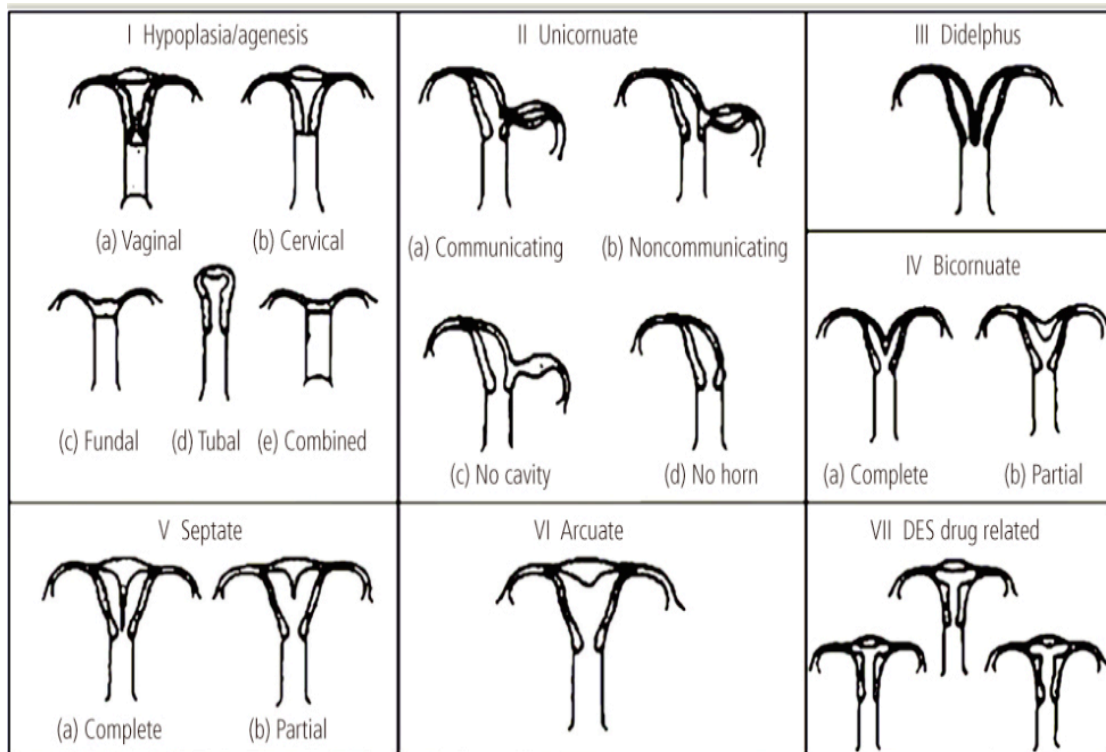
La etiología de estas alteraciones no está definida. Gran parte de estas pacientes, el 92%, presenta un cariotipo normal (46XX). La mayoría de los defectos, como se ha comentado previamente, se atribuyen a causas poligénicas y multifactoriales (16).

### 3.2. Clasificaciones de malformaciones uterinas:

En las clasificaciones clásicas sobre las malformaciones uterinas se describen las aplasias müllerianas, los defectos de fusión de los conductos paramesonéfricos y los trastornos en la reabsorción del tabique resultante de la fusión paramesonéfrica. En la búsqueda sobre la definición de hipoplasia uterina, existe un autor, Acién (7), que incluye a la hipoplasia uterina dentro de lo que denomina malformaciones menores, al mismo nivel que el útero arcuato.

La primera clasificación publicada en la literatura es de 1946 por Julius Jarcho en el que incluye embriología, anatomía y casos clínicos (55). Posteriormente, en 1979, Buttram y Gibbons propusieron un sistema de clasificación para las anomalías uterinas basado en el tipo y el grado de fallo del desarrollo normal del tracto genital femenino (6). Sobre esta clasificación se asienta la revisión y posterior clasificación propuesta por la American Society for Reproductive Medicine en 1988 (56).

Por desgracia, como hace referencia la revisión UptoDate de 2013 sobre las manifestaciones clínicas y el diagnóstico de las anomalías congénitas del útero, no existe un sistema de clasificación universalmente aceptado sobre las malformaciones uterinas (16). En esta revisión, recuerda la existencia de la clasificación realizada en 1988 por la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva que se adjunta a continuación (tabla 1) y la realizada basándose en la descripción clínico – embriológica de Acién (tabla 2) (7).



*Adaptado de The American Society for Reproductive Medicine. Classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, müllerian anomalies and intrauterine adhesions. 1988. Fertil Steril. 49:944-55 (56).*

TABLA 1: CLASIFICACIÓN DE *AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE* (56):

<b>TIPO I</b>	<p><b>Agencias Müllermanas o hipoplasia:</b></p> <p>a. Vaginal</p> <p>b. Cervical</p> <p>c. Fúndica</p> <p>d. Tubárica</p> <p>e. Combinada</p>
---------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

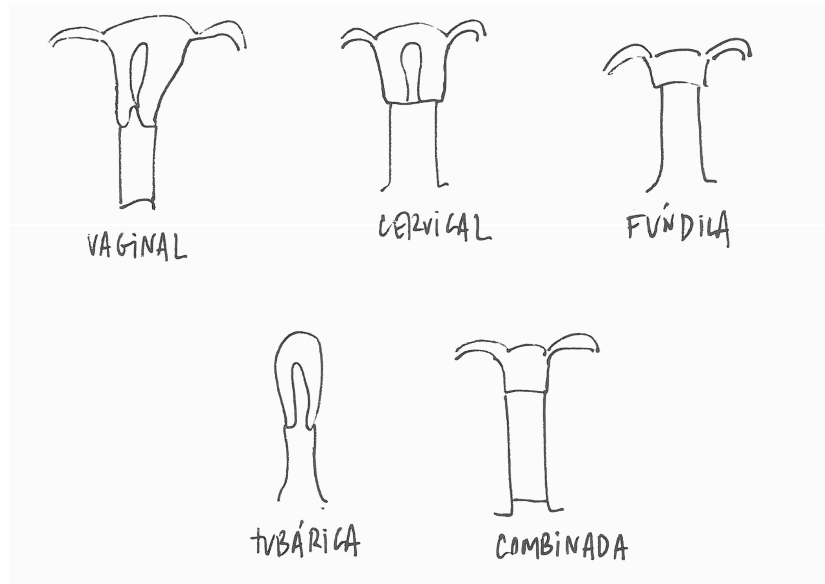
<b>TIPO II</b>	<b>Útero unicorne:</b> a. Trompa única: -1a. Comunicante (presencia de cavidad endometrial) -1b. No comunicante (presencia de cavidad endometrial) -2. Cuerno sin cavidad endometrial b. Cuerno no rudimentario
<b>TIPO III</b>	<b>Útero didelfo</b>
<b>TIPO</b>	<b>Útero bicorne:</b> a. Completo (división sobrepasa el orificio cervical interno) b. Parcial
<b>TIPO V</b>	<b>Útero septo:</b> a. Completo (septo hasta orificio cervical interno) b. Parcial
<b>TIPO VI</b>	<b>Útero arcuato/arciforme</b>
<b>TIPO VII</b>	<b>Anomalías asociadas a dietilestilbestrol (DES):</b> a. Útero con forma de T b. Útero con forma de T y cuernos dilatados

*Adaptación de la clasificación de American Society for Reproductive Medicine. Fertil Steril 1988, 49:944 (56).*

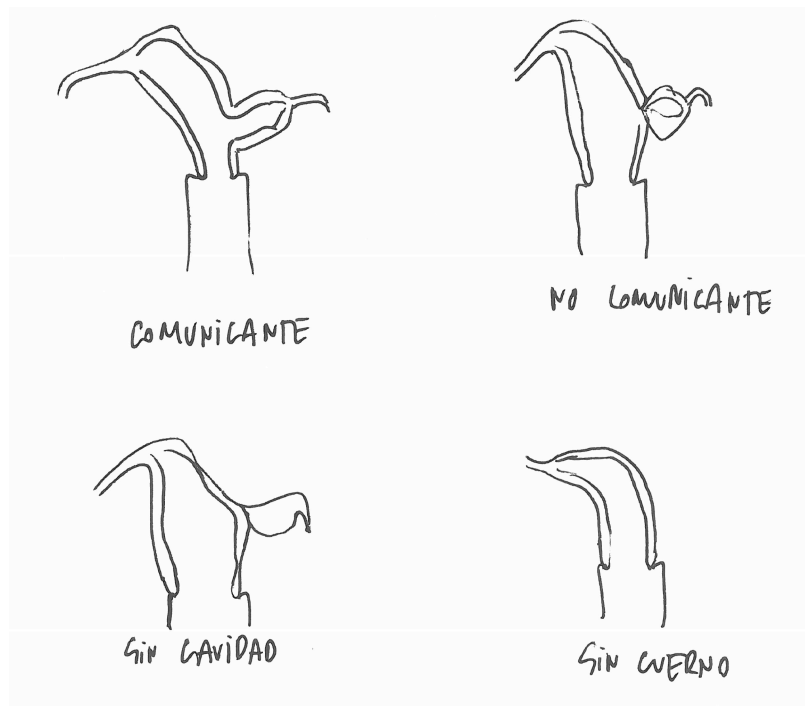
Las malformaciones uterinas se pueden clasificar en las siguientes categorías según la American Society for Reproductive Medicine (56). Cada una de las cuales puede asociarse a obstrucciones que se manifestarán como amenorrea o dolor cíclico durante la adolescencia.

- 1) Hipoplasia o agenesia (tipo I): debida a un fallo en el desarrollo precoz (5-10% de las anomalías müllerianas). Es una agenesia segmentaria con un grado variable de hipoplasia útero-vaginal. Puede asociar anomalías renales y

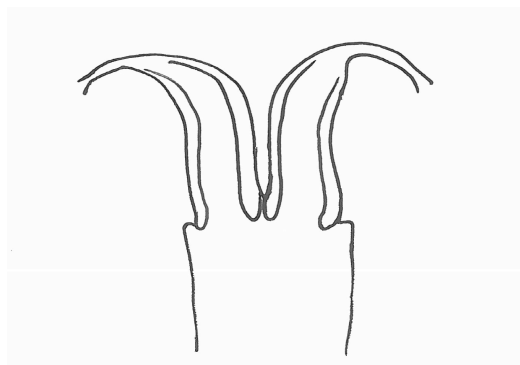
vertebrales. Dentro de este tipo se encuentra el síndrome de Mayer- Rokitansky- Küster-Hauser que cursa típicamente con agenesia completa de vagina proximal, útero y cérvix asociadas a amenorrea primaria.



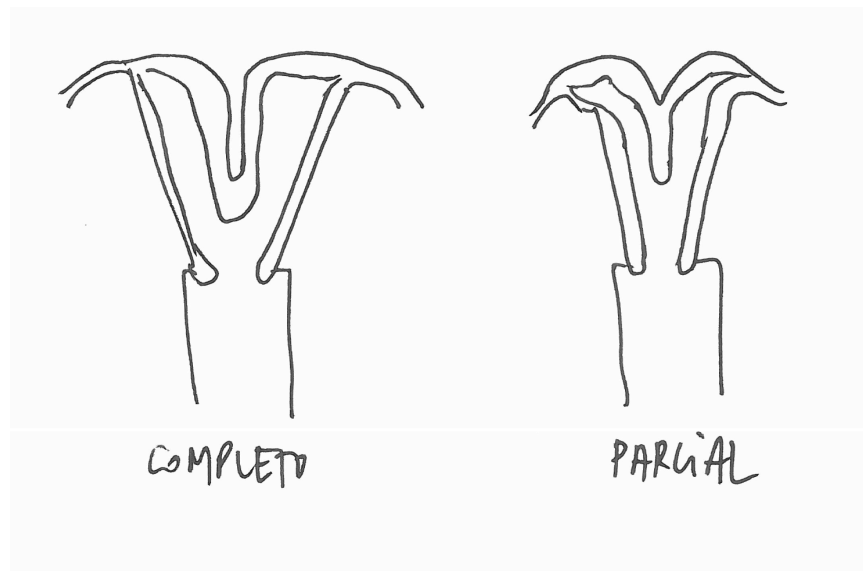
- 2) Útero unicorne (tipo II): se trata de una anomalía unilateral debida al fracaso del desarrollo de un conducto de Müller. La configuración uterina alterada se asocia a un aumento de las complicaciones obstétricas (aborto espontáneo precoz, gestación ectópica, presentaciones fetales distintas de la cefálica, restricción de crecimiento intrauterino y parto pretérmino) (57-59). Puede existir un cuerno rudimentario en el que se implante la gestación lo que conlleva una alta tasa de pérdidas de embarazo o embarazos tubáricos. La existencia de un cuerno rudimentario también puede provocar dolor crónico. Por lo que puede considerarse su exéresis quirúrgica, aunque esto es infrecuente, ya que la mayoría de los cuernos rudimentarios son asintomáticos porque no existe comunicación entre ellos y su endometrio no es funcional. Debido a que se pueden producir complicaciones, en la bibliografía se recomienda su extirpación profiláctica si es descubierto durante una intervención quirúrgica. Esta malformación puede asociar, hasta en un 40% de los casos, alteraciones a nivel de las vías urinarias, sobre todo, agenesia renal ipsilateral (67%) (60).



- 3) Útero didelfo, útero doble (tipo III): la falta de fusión de los dos conductos de Müller origina la duplicación del cuerpo y el cuello uterinos. Estas pacientes no suelen presentar problemas con la menstruación o el coito aunque, en ocasiones, puede obstruirse un lado y producir síntomas (hematometocolpos). El útero doble se puede asociar a una hemivagina obstruida y a una agenesia renal homolateral, el diagnóstico precoz y la escisión del tabique vaginal que provoca la obstrucción mejora la clínica. En caso de gestación, existe mayor riesgo de aborto, presentaciones fetales distintas de la cefálica y parto pretérmino, aunque existen muchas pacientes con esta malformación que no asocian problemas de fertilidad (51,59,61).

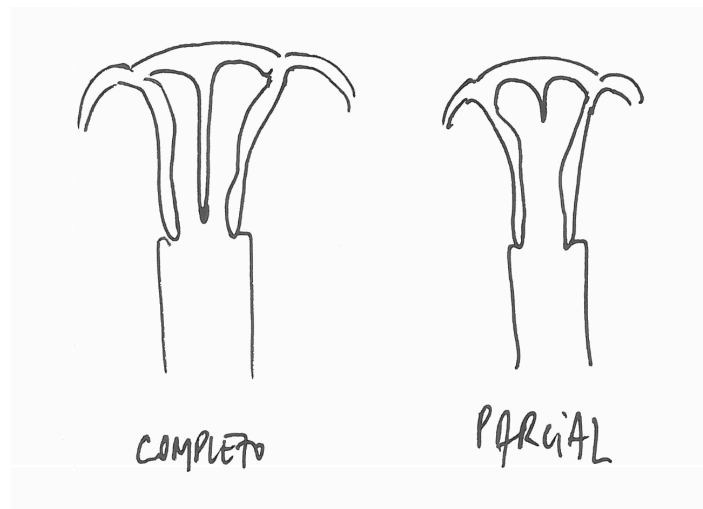


- 4) Útero bicorne (tipo IV): la ausencia parcial de la fusión de los conductos de Müller conlleva un cuello uterino único con un grado variable de separación entre las trompas uterinas. Es una de las malformaciones más frecuentes y a menudo conlleva una finalización normal de la gestación. Hay autores que han publicado una incidencia mayor de abortos precoces, parto pretérmino y presentaciones podálicas (49,59). Existe la posibilidad de realizar una metroplastia quirúrgica en casos de mala historia obstétrica reiterada. Puede existir un septo vaginal longitudinal (25%) (51). La resonancia magnética permite su diagnóstico y distingue las anomalías de fusión (bicorne y didelfo) que no requieren cirugía salvo en situaciones excepcionales, de las anomalías de reabsorción (útero septado y arcuato) que suelen necesitarla. En la actualidad, existen unos criterios basados en las imágenes de la resonancia magnética que permiten realizar el diagnóstico diferencial entre el útero bicorne y el útero septo. Más adelante, se hará hincapié en las técnicas diagnósticas empleadas en las malformaciones uterinas.



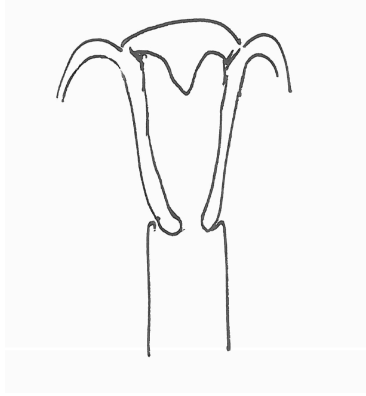
- 5) Útero septo/tabicado (tipo V): la ausencia parcial de la reabsorción del tabique medio entre los dos conductos de Müller origina defectos que van desde un pequeño tabique en la línea media (cavidad arciforme, cavidad con forma de corazón) hasta una división significativa de la línea media de la cavidad endometrial (tabique que alcanza el orificio cervical interno). El fracaso de la fusión en toda la longitud del aparato genital puede dar lugar también a un tabique vaginal (vagina doble). Este defecto puede aumentar el riesgo de aborto

espontáneo recurrente, en mayor medida cuanto mayor sea el tabique. El útero tabicado completo se asocia a un mayor riesgo de parto pretérmino y presentación podálica (49,62). Las características que pueden visualizarse en la resonancia magnética de este tipo de malformación uterina son: contorno externo fúndico convexo, plano o ligeramente cóncavo o con una indentación del contorno uterino menor de un centímetro (en los úteros bicornes es mayor de un centímetro) asociado a una distancia intercornual menor de 4 centímetros (en caso de útero bicorne, esta distancia es mayor de 4 centímetros) y la distancia que surge de trazar una línea imaginaria que pasa por el ostium de ambos cuernos y el ápex del contorno uterino externo es mayor de 5 milímetros (en útero bicorne, menor de 5 milímetros). La evolución es excelente en aquellas pacientes que se someten a tratamiento por histeroscopia quirúrgica con resección del tabique (51,63,64). El tabique longitudinal vaginal puede researse en caso de que sea sintomático.

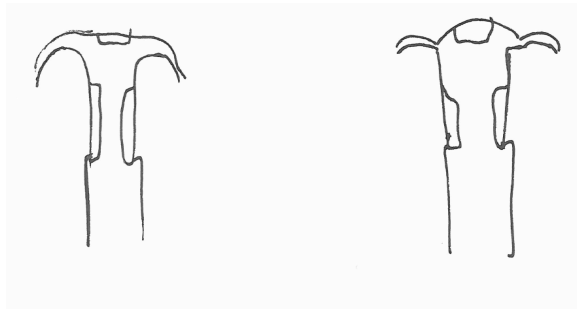


- 6) Útero arciforme o arcuato (tipo VI): existen publicaciones que afirman que el útero arcuato no afecta negativamente a la reproducción, teniendo un buen pronóstico obstétrico con gestaciones normales hasta en el 85% de los casos (59). Se produce por una reabsorción incompleta del septo comprobándose una muesca miometrial en el endometrio.





- 7) Malformaciones asociadas al tratamiento con dietilestilbestrol (DES) (tipo VII): actualmente es menos probable, pero hace unos años aún se podían encontrar mujeres cuyas madres fueron medicadas con este estrógeno durante la gestación en el tratamiento de la amenaza de aborto y parto prematuro. Entre el 15-70% de las hijas de estas gestaciones presentan anomalías uterinas. La exposición al mismo durante el desarrollo de los conductos de Müller provocó desde un útero con forma de T hasta cavidades uterinas irregulares con adherencias (65). En estas pacientes la posibilidad de una gestación normal está disminuida, existe mayor riesgo de gestaciones ectópicas, parto pretérmino y aborto espontáneo. Puede asociar un cuello uterino con incompetencia. No existe tratamiento para esta anomalía salvo el cerclaje cervical en caso de incompetencia.



- 8) Malformaciones poco frecuentes: la agenesia aislada del cuello uterino o del endometrio, son extremadamente raras. La ausencia de cuello uterino se asocia a dolor y obstrucción con lo que se propone como tratamiento la histerectomía. Se ha intentado conservar la fertilidad creando un tracto similar a un fístula entre el útero y la vagina, aunque la obstrucción tiende a reaparecer (66). En aquellas pacientes con algún tipo de agenesia que se encuentren asintomáticas se

intentarán preservar las estructuras para posibles gestaciones mediante técnicas de reproducción asistida.

A continuación, se desarrolla la clasificación descrita por Ación et al, sobre las malformaciones uterinas basada en aspectos clínicos y embriológicos (7).

TABLA 2 (7):

<p><b>Agenesia o hipoplasia completa de la cresta urogenital:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Útero unicornes con agenesia uterina, tubárica, ovárica y renal en el lado contralateral</li></ul>
<p><b>Malformaciones mesonéfricas con ausencia de apertura de ambos conductos de Wolff en el seno urogenital y en la yema ureteral llevando a una duplicidad útero-vaginal y a una hemivagina ciega ipsilateral con agenesia renal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Hematocolpos unilateral</li><li>- Pseudoquistes de Gartner en la pared anterolateral de la vagina</li><li>- Reabsorción parcial del septo intervaginal</li><li>- Agenesia unilateral vaginal o cérvico-vaginal completa ipsilateral con agenesia renal +/- comunicación entre ambos hemiúteros</li></ul>

**Malformaciones Müllerianas aisladas:**

- Conductos Müllerianos: unicorne (generalmente, con un cuerno uterino rudimentario), bicorne, septo y útero didelfo
- Tubérculo Mülleriano: atresia cérvico-vaginal o anomalías segmentarias
- Tubérculo y conductos Müllerianos: (uni o bilaterales) Síndrome Mayer-Rokitansky- Küster- Hauser

**Anomalías del seno urogenital:**

- Anomalías de la cloaca

**Combinación de malformaciones:**

- Mesonéfricas (Wolff), paramesonéfricas (Müller) y cloacales

*Adaptado de Ación P, Ación M, Sánchez-Ferrer M. Human Reproduction. 2004; 19:2377-84 (7).*

La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) en la sección de Fertilidad también expone su clasificación que corresponde a la tabla 3. Esta clasificación está publicada en 2009, posteriormente, la SEGO, presenta una actualización de las anomalías congénitas del útero en la que se limita a enumerar las clasificaciones existentes sin proponer una propia. La revisión de 2013 de UptoDate sobre malformaciones uterinas incluye el útero arcuato como subtipo c, del útero bicorne, quedando sólo seis tipos de malformaciones uterinas, no siete como describe clásicamente la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva.

La distribución de malformaciones específicas en función de la incidencia es del 35% para el útero tabicado/septo, 26% el útero bicorne, 18% el arcuato, 10% el unicornes y

8% el didelfo (51). En función de las bases de datos consultadas los porcentajes son variables, encontrando en una revisión publicada por la SEGO en relación al Máster de Actualización para Ginecólogos y Obstetras, donde definen el útero septo como la malformación uterina más frecuente (55%) y la que peores resultados obstétricos tiene.

TABLA 3. Clasificación de la *Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia*, publicada en 2009:

<p><b>APLASIAS MÜLLERIANAS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Bilaterales:<ul style="list-style-type: none"><li>a) Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser</li><li>b) Síndromes atípicos</li></ul></li><li>- Unilaterales:<ul style="list-style-type: none"><li>a) Útero unicorne</li><li>b) Útero pseudounicorne.</li></ul></li></ul>
<p><b>TRASTORNOS DE LA FUSIÓN DE LOS CONDUCTOS DE MÜLLER:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Útero bicorne: unicervical o bicervical</li></ul>

**TRASTORNOS DE LA REABSORCIÓN DEL TABIQUE INTERMÜLLERIANO:**

- Úteros con tabique:

a) Con tabique total: útero septo

b) Con tabique parcial: subsepto que puede ser corporal o fúndico (útero arcuato)

- Malformaciones cérvico-ístmicas:

a) Formas unicervicales: atresia cervical, atresia cérvico-ístmica, aplasia cervical, aplasia cérvico-ístmica y aplasia cérvico-vaginal

b) Formas bicervicales unilaterales: atresia cervical unilateral y aplasia cervical unilateral

c) Formas bicervicales bilaterales

*Adaptado del Capítulo 16 de Fundamentos de Ginecología publicado por la SEGO: Malformaciones del aparato genital femenino y de la mama. 2009. (62)*

En 2005, Oppelt et al, publicaron otra clasificación para las malformaciones genitales denominada The VCUAM (Vagina Cervix Uterus Adnex-associated Malformation) Classification, basado en el principio oncológico Tumor, Nodes, Metastases (TNM) (68). Incluyen noventa y nueve pacientes premenopáusicas con malformaciones genitales diagnosticadas por resonancia magnética o laparoscopia. Dividen los genitales externos e internos de la mujer en subgrupos de acuerdo con la anatomía: vagina (V), cérvix (C), útero (U) y anexos (A). Las malformaciones asociadas las asignan en un grupo denominado (M). Concluyen que The VCUAM classification permite reflejar incluso malformaciones complejas haciendo más sencillo el cuidado clínico de las pacientes afectadas.

A continuación se adjunta la Clasificación VCUAM de Oppelt et al publicada en 2005 (68). Descripción de la malformación individual en función del órgano:

VAGINA (V)	<p>0: Normal</p> <p>1a: Atresia himenal parcial</p> <p>1b: Atresia himenal completa</p> <p>2a: Vagina septada incompleta &lt;50%</p> <p>2b: Vagina septada completa</p> <p>3: Estenosis del introito</p> <p>4: Hipoplasia</p> <p>5a: Atresia unilateral</p> <p>5b: Atresia completa</p> <p>S1: Seno urogenital (confluencia profunda)</p> <p>S2: Seno urogenital (confluencia media)</p> <p>S3: Seno urogenital (confluencia alta)</p> <p>C: Cloaca</p> <p>+: Otro</p> <p>#: Desconocido</p>
CÉRVIX (C)	<p>0: Normal</p> <p>1: Cérvix doble</p> <p>2a: Atresia/aplasia unilateral</p> <p>2b: Atresia/aplasia bilateral</p> <p>+: Otro</p> <p>#: Desconocido</p>

<p>ÚTERO (U)</p>	<p>0: Normal</p> <p>1a: Arcuato</p> <p>1b: Septo &lt;50% de la cavidad uterina</p> <p>1c: Septo &gt;50% de la cavidad uterina</p> <p>2: Bicorne</p> <p>3: Útero hipoplásico</p> <p>4a: Rudimentario o aplásico unilateralmente</p> <p>4b: Rudimentario o aplásico bilateralmente</p> <p>+: Otro</p> <p>#: Desconocido</p>
<p>ANEXOS (A)</p>	<p>0: Normal</p> <p>1a: Malformación tubárica unilateral, ovarios normales</p> <p>1b: Malformación tubárica bilateral, ovarios normales</p> <p>2a: Hipoplasia unilateral/cintilla gonadal (incluyendo si necesario, malformación tubárica)</p> <p>2b: Hipoplasia bilateral/cintilla gonadal (incluyendo si necesario, malformación tubárica)</p> <p>3a: Aplasia Unilateral</p> <p>3b: Aplasia Bilateral</p> <p>+: Otro</p> <p>#: Desconocido</p>

MALFORMACIONES ASOCIADAS (M)	0: Ninguna
	R: Sistema renal
	S: Esqueleto
	C: Cardíaco
	N: Neurológico
	+: Otro
	#: Desconocido

En Junio de 2013, se publicó un consenso por parte de la European Society of Human Reproduction and Embriology (ESHRE) y la European Society for Gynaecological Endoscopy (ESGE), para la clasificación de las anomalías congénitas del tracto genital femenino, por un grupo liderado por Grigoris F. Grimbizis (69). En él, establecen un grupo de trabajo bajo el nombre de CONUTA (CONgenital UTerine Anomalies) con el objetivo de desarrollar un nuevo sistema de clasificación. El sistema sobre el que se diseña y desarrolla el estudio consiste en 3 partes: la primera, consistió en una búsqueda científica; la segunda, en el establecimiento de las medidas del consenso usando el procedimiento DELPHI (consenso basado en la discusión entre expertos) y por último, el desarrollo del consenso por el comité científico siguiendo los resultados del DELPHI y los comentarios de los expertos. El sistema de clasificación ESHRE/ESGE está basado en la anatomía, se establecen grupos de desviaciones anatómicas que derivan de un mismo origen embriológico, siendo los siguientes: *U0, útero normal; U1 útero dismórfico; U2, útero septo; U3, útero bicorpóreo; U4, hemi-útero; U5, útero aplásico; U6, casos que aún son inclasificables*. Estos tipos principales se subdividen a su vez en variedades anatómicas con significado clínico. Las anomalías vaginales y cervicales son clasificadas independientemente en subclases con significado clínico.

A continuación, de los apartados 1 al 7 se definen las clases de anomalías uterinas; en el apartado número 8, las anomalías cervicales acompañantes que podríamos encontrar y en el 9, las anomalías vaginales que pueden asociarse. De esta manera, la clasificación de las anomalías del tracto genital femenino queda como sigue:



- 1) Clase U0 o útero normal. Definen útero normal como cualquier útero con una línea interostia curva o recta pero con una indentación interna en la línea media del fondo uterino que no debe superar el 50% del grosor de la pared uterina. Evitan el uso de valores absolutos para la definición de útero normal, ya que incluso el grosor de la pared uterina varía entre pacientes. A este tipo se le puede sumar independientemente malformaciones congénitas a nivel de cérvix o vagina.
  
- 2) Clase U1 o útero dismórfico. Se incluyen todos los casos con una línea uterina externa normal pero con una forma anormal en la cavidad uterina exceptuando el septo. Esta clase se subdivide en tres categorías:
  - Clase U1a o útero con forma T, caracterizado por una cavidad uterina estrecha secundaria a un engrosamiento de las paredes uterinas laterales con una correlación 2/3 de cuerpo uterino y 1/3 cérvix.
  - Clase U1b o útero infantil. Definido por una cavidad uterina estrecha pero sin engrosamiento de las paredes uterinas laterales y con una correlación 1/3 de cuerpo uterino y 2/3 cérvix.
  - Clase U1c u otros. Incluye todas las deformidades menores de la cavidad uterina con una indentación de la línea media fúndica uterina menor del 50% del grosor/espesor de la pared uterina.
  
- 3) Clase U2 o útero septo: incluye todos los casos con una fusión normal pero una absorción anómala del septo medio. Definido como un útero con una línea externa normal y una indentación interna en la línea fúndica media uterina superior al 50% del espesor de la pared uterina. Esta indentación es denominada septo y puede dividir parcial o totalmente la cavidad uterina incluyendo en algunos casos cérvix y/o vagina. Esta categoría se subdivide a su vez en dos:
  - Clase U2a o útero septo parcial, existencia de un septo que divide parte de la cavidad uterina sobre el nivel del orificio cervical interno.
  - Clase U2b o útero septo completo, existencia de un septo que divide la cavidad uterina hasta el orificio cervical interno.

- 4) Clase U3 o útero bicorpóreo. Incluye todos los casos de defectos de fusión. Definido por una línea externa anómala, se caracteriza por la presencia de una indentación externa en la línea media fúndica que supera el 50% del espesor de la pared uterina. En función del grado de la deformidad uterina se obtienen tres subclases:
- Clase U3a o útero bicorpóreo parcial. Consta de una indentación externa fúndica parcial que divide el cuerpo uterino sobre el nivel cervical.
  - Clase U3b o útero bicorpóreo completo. Se trata de una indentación externa fúndica que divide el cuerpo uterino hasta el cérvix.
  - Clase U3c o útero bicorpóreo septo. Además del defecto de fusión asocia un defecto de absorción. El espesor de la indentación fúndica en la línea media supera el 50% del espesor de la pared uterina. Estas pacientes pueden o no asociar defectos cervicales y/o vaginales.
- 5) Clase U4 o hemi-útero. Definido como el desarrollo unilateral uterino, la parte contralateral puede estar formada de manera incompleta o ausente. En este caso, existe una hemicavidad uterina funcional totalmente desarrollada. Se encuentran a su vez dos subclases:
- Clase U4a o hemi-útero con una cavidad rudimentaria (funcional). Se caracteriza por la presencia de un cuerno funcional comunicante o no.
  - Clase U4b o hemi-útero sin cavidad rudimentaria, que viene definido por la presencia de un cuerno contralateral no funcionante o la aplasia de la parte contralateral.
- 6) Clase U5 o útero aplásico. Engloba todos los casos de aplasia uterina (70,71). Es un defecto de formación caracterizado por la ausencia completa o unilateral de una cavidad uterina desarrollada. En algunos casos, pueden existir cuernos, unilateral o bilateral, rudimentarios con cavidad mientras que en otros pueden hallarse remanentes uterinos sin cavidad (71). Esta clase puede subdividirse en:
- Clase U5a o útero aplásico con cavidad rudimentaria (funcional) caracterizado por la presencia de cuerno funcional uni o bilateral.

- Clase U5b o útero aplásico sin cavidad rudimentaria puede encontrarse definida por la presencia de remanentes uterinos o la aplasia uterina completa. La existencia de un cuerno con cavidad es clínicamente importante porque se asocia con problemas de salud que requieren tratamiento.
- 7) Clase U6. Casos que aún permanecen inclasificados. Existen anomalías infrecuentes, cambios sutiles o combinación de patologías que no pueden ser colocadas en ninguno de los grupos descritos previamente. Los defectos de duplicación o existencia de tejido Mülleriano ectópico pueden meterse en esta clase.
- 8) Anomalías cervicales coexistentes:
- Subclase C0 o cérvix normal: desarrollo cervical normal.
  - Subclase C1 o cérvix septado: incluye todos los defectos de absorción a nivel cervical. Se caracteriza por un cérvix externamente redondeado normal con la presencia de un septo.
  - Subclase C2 o cérvix doble. Son los casos de defectos de fusión cervical. Se comprueban dos cérvix externamente redondeados que pueden estar fusionados parcialmente o completamente divididos.
  - Subclase C3 o aplasia cervical unilateral. Incluye todos los casos de formación cervical unilateral. Se trata de un desarrollo cervical unilateral y la parte contralateral puede estar formada parcialmente o estar ausente. Esto ocurre en las pacientes de la clase U4 (hemi-útero) y puede ser, por innecesario, no nombrado (clase U4, en vez de, clase U4/C3). Por otro lado, esta subclase abre la posibilidad de definir anomalías infrecuentes que incluyen útero bicorpóreo completo con aplasia cervical unilateral.
  - Subclase C4 o aplasia cervical. Se caracteriza por la absoluta ausencia de tejido cervical o por la presencia de tejido cervical muy defectuoso, como un cordón, una obstrucción o una fragmentación cervical. Esta subclase da la oportunidad de clasificar todas las anomalías obstructivas debidas a defectos cervicales.

### 9) Anomalías vaginales coexistentes:

- Subclase V0 o vagina normal. Todos los tipos de desarrollo vaginal normal.
- Subclase V1 o septo longitudinal no obstructivo vaginal.
- Subclase V2 o septo longitudinal obstructivo vaginal.
- Subclase V3 o septo transversal vaginal y/o himen imperforado. La decisión de colocar estas anomalías vaginales juntas, según los autores, es debida al hecho de que frecuentemente se encuentran como defectos vaginales aislados y con la misma presentación clínica.
- Subclase V4 o aplasia vaginal. Incluye aquellos casos de aplasia completa o parcial vaginal.

La anomalía genital puede resumirse con una U seguida de una clase definida con un número del 0 al 6; una C, seguida del 0 al 4, en función de la existencia de patología cervical asociada o no y una V, del 0 al 4, en función de si existe anomalía o no vaginal. Como ejemplo, un útero con cérvix y vagina normales sería U0 C0 V0.

### 3.3. La hipoplasia uterina en las clasificaciones de malformaciones uterinas:

Dentro de las malformaciones uterinas la atención del tema nos lleva a fijarnos en el grupo que engloba las hipoplasias/agenesias o malformaciones tipo I en la clasificación clásica de la Sociedad Americana. También, podría incluirse en el grupo de malformaciones Müllerianas de Acién, en la clase U3 de la clasificación VCUAM de Oppelt et al o en la subclase U1b de la nueva clasificación aportada por Grimbizis et al, descartando el resto.

El impacto de la hipoplasia uterina sufre empezando por la ausencia de una definición consistente de útero hipoplásico. Con lo cual, la trascendencia en reproducción de esta patología es desconocida.

Las agenesias o hipoplasias pueden afectar a cualquier parte del aparato reproductivo, incluyendo las trompas de Falopio, el cérvix o la vagina (72).

Debido a su infrecuencia, la literatura sobre la agenesia cervical es limitada a artículos de casos acerca de la posibilidad de gestación. Esto embriológicamente se atribuye a una atrofia local segmentaria y un fallo de canalización de la porción inferior de los conductos paramesonéfricos. Clínicamente cursa con una hematómetra temprana y muy dolorosa tras la menarquía. El manejo suele ser la histerectomía o la recanalización quirúrgica en función del remanente cervical del que se disponga. Existen varios artículos sobre agenesia cervical, que exponen gestaciones a término finalizadas mediante cesárea con preservación del útero y formación de una vía de salida a través de un catéter que se dejaba en cavidad (67).

En cuanto a la agenesia tubárica, el tratamiento propuesto para estas pacientes es la fecundación in vitro (FIV). El problema de esta agenesia es que se asocia con frecuencia a malformaciones uterinas con su impacto sobre el resultado de la FIV.

Embriológicamente, la agenesia vaginal es el resultado de un fallo en la fusión entre los conductos paramesonéfricos y los bulbos senovaginales. Esta agenesia se asocia con frecuencia a anomalías urológicas, menos frecuentemente a alteraciones uterinas o cervicales y con ausencia de patología ovárica. Varios artículos de casos clínicos, describen gestaciones a término con esta patología con un parto vía cesárea tras haber creado un tracto fistuloso a través de la vagina y haber realizado la transferencia de los gametos. Aquellas pacientes con esta patología de base deben someterse a una resonancia magnética nuclear (RMN) y confirmar la existencia de trompas y útero (67).

#### 3.4. Implicaciones y técnicas diagnósticas de las malformaciones uterinas:

En el pasado, para el diagnóstico de las malformaciones uterinas era necesario la realización de una intervención quirúrgica, primero mediante laparotomía y posteriormente, laparoscopia. Actualmente, la ecografía vaginal (y sus múltiples modos de visualización) y la resonancia magnética nuclear, son muy precisas relegando a la intervención quirúrgica para el diagnóstico (73). La histerosalpingografía no debe ser determinante en el diagnóstico y ha de ser completada con las pruebas antes nombradas. En el caso de la resonancia magnética nuclear, podremos comprobar la existencia de otras anomalías asociadas a las de los conductos de Müller.

En la bibliografía revisada sobre la asociación de fertilidad y malformaciones uterinas, las tasas de gestación obtenidas en tratamientos de fertilidad frente a pacientes con úteros normales son contradictorias, hablando en términos de gestación inicial y no, y de resultados gestacionales. Apoyan esto varios artículos publicados en la literatura: el primero a comentar, en el año 1996 por Marcus S et al (74). Se trata de un estudio retrospectivo con una N reducida en el que no se encuentran diferencias en cuanto a las tasas de gestación pero advierte de la importancia de avisar a la paciente sobre los riesgos aumentados en caso de malformación uterina de parto pretérmino y cesárea. El segundo artículo del año 1990, centrado en los úteros bicornes, que se sometieron a tratamiento de fertilidad con transferencia intratubárica de gametos no encontró diferencias en cuanto a tasas de gestación aunque también, mayor riesgo de parto pretérmino (75). Ambos artículos no son recientes, su diseño es retrospectivo y proponen resultados gestacionales similares para pacientes con anomalías uterinas (16). En cambio, por ejemplo, el artículo publicado por Lin PC (72) habla de peores resultados reproductivos en cuanto a tasas más bajas de gestación frente a mujeres con úteros normales. Como también lo hace el artículo publicado por Gruszka et al (76), en el que obtienen peores resultados obstétricos, mayor tasa de abortos y de problemas en fertilidad en el grupo de útero septo. A pesar de esto, reportan datos positivos en cuanto al tratamiento de este defecto. Otro estudio publicado por Lavergne et al en el que se evalúa la tasa de gestación en mujeres estériles con malformaciones uterinas no tratadas comparadas con la población general estéril revelan tasas más bajas de gestación e implantación en el primer grupo (77).

Por tanto, en la revisión de las malformaciones uterinas destacan las complicaciones obstétricas asociadas como los abortos, la prematuridad, el crecimiento intrauterino

restringido, la hemorragia preparto y postparto, la incompetencia cervical, las presentaciones fetales anómalas, la hipertensión asociada a la gestación y la cesárea. La restricción de crecimiento está relacionada con una cavidad uterina más reducida y una vascularización anormal del útero que resulta en una insuficiencia placentaria. La hemorragia postparto se asocia a la posibilidad de atrapamiento de la placenta en un cuerno rudimentario. El hecho de que exista mayor incidencia de hipertensión asociada se debe, también, en ocasiones a la coexistencia de una malformación renal. Las complicaciones obstétricas se dan con mayor frecuencia en el útero septo y con menor frecuencia, en el arcuato. Aunque la evidencia científica existente es muy variable e inconsistente (16).

En cuanto a los abortos de repetición, muchas mujeres tienen historia de anomalías müllerianas sin afectación reproductiva. Aún así, las malformaciones uterinas asocian unas tasas más elevadas de abortos de primer y segundo trimestre teniendo en cuenta que no existen estudios prospectivos bien diseñados que confirmen cuál es el verdadero riesgo de estas pacientes de padecer un aborto. Un estudio, ya referido, en el que se revisaron 4.500 mujeres con abortos de repetición publicado en el 2001 por Grimbizis et al, encontraron que un 13% de estas pacientes asociaban malformaciones uterinas (51).

En lo que se refiere al parto prematuro, además de lo expuesto anteriormente sobre el tamaño de la cavidad uterina más reducido, recordar que, no se recomienda en la evidencia científica revisada hasta fecha, el cerclaje de rutina (16). En cuanto a la revisión de Grimbizis et al sobre los resultados gestacionales en mujeres con malformaciones uterinas no tratadas resultó en las siguientes tasas de aborto/ parto pretérmino/ parto a término:

- 1) para el útero unicorno: 37/16/45
- 2) para el didelfo: 32/28/36
- 3) para el bicorne: 36/23/41
- 4) para el septado: 44/22/33
- 5) para el arcuato: 26/8/63

Llama la atención que en los 5 grupos, salvo el útero septo, que además es el que se asocia a tasas de mayores complicaciones obstétricas, en el resto, las tasas de gestación

a término son las que presentan una N mayor (16).

En cuanto a las presentaciones fetales, las malformaciones uterinas están asociadas con un riesgo mayor de alteraciones a este nivel, sobre todo, presentación de nalgas como publicó en 1976, Green et al (78). A pesar de ello, la mayoría de presentaciones de nalgas se dan en mujeres con úteros normales.

Sobre la rotura uterina y las localizaciones placentarias anómalas (placenta ácreta, íncreta, pércreta...), éstas están asociadas a la existencia de un cuerno uterino rudimentario u obstruido. Muestra de ello son, al menos, 8 artículos publicados en la literatura. Como ejemplo, destaca un estudio publicado en 1963 por O'Learly et al (79) con 328 gestaciones con cuernos obstruidos en las que sólo un uno por cien de estas gestaciones llegó a término y el ochenta y nueve por cien de las mismas cursó con rotura del cuerno. En la literatura se puede encontrar bibliografía sobre rotura de cuerno rudimentario u obstruido de manera espontánea o durante el trabajo de parto. Se postula que el miometrio de los úteros con anomalías uterinas es menos grueso que en los úteros normales, además, el espesor disminuye a medida que avanza la gestación llegando incluso a la infrecuente situación de rotura uterina sin antecedente de cirugía previa (80). En pacientes con anomalías uterinas asociadas debido a la disminución del tamaño uterino, se dice que, la capacidad gestacional está puesta en peligro por el hecho de que sólo está presente la mitad de la musculatura uterina (81) según reportan Moutos DM et al en cuanto a útero unicornio. En estos casos, de cuerno rudimentario u obstruido, se recomienda la resección del cuerno vía laparoscópica (16).

Las anomalías a nivel de la vascularización uterina también se postulan como causa potencial de malos resultados obstétricos asociados a las anomalías uterinas. Alteraciones en el flujo uterino debido a ausencia o anomalías en la vascularización uterina u ovárica podrían explicar las restricciones de crecimiento intrauterino o las tasas aumentadas de abortos que se observan en estas pacientes. Planteando la siguiente correlación, alteración a nivel del flujo útero-placentario estando éste comprometido lo que conllevaría a una nutrición fetal defectuosa y por tanto, un menor tamaño fetal o una mayor incidencia de abortos de primer trimestre. En un estudio en el que se hizo a cada paciente un mapa vascular radiológico del útero previo a la histerectomía y posteriormente, estos datos, se unificaron con la historia reproductiva de cada una,



observaron una correlación entre anomalías a nivel de las arterias uterinas ascendentes y una tasa aumentada de restricciones de crecimiento intrauterino y tasas de aborto tras compararlas con pacientes con vascularización uterina normal (82).

Existe una revisión publicada por Chan YY et al, sobre los resultados reproductivos en mujeres con anomalías congénitas uterinas (52). Se trata de un metaanálisis que comprende 9 estudios con una N de 3.805 pacientes. Agrupan a las pacientes en grupo de útero arcuato, grupo de defectos de canalización (útero septo y subsepto) y grupo de defectos de unificación (unicorne, bicorne y didelfo) obteniendo que, el primer grupo, asociaba tasas aumentadas de abortos en el segundo trimestre (RR, 2.39; IC 95%, 1.33-4.27; P=0.003) y presentaciones anómalas fetales en el parto (RR, 2.53; IC 95%, 1.54-4.18; P<0.001). Los defectos de canalización se asociaron con menores tasas de gestación clínica (RR, 0,86; IC 95%, 0.77-0.96; P=0.009) y un riesgo aumentado de abortos de primer trimestre (RR, 2.89; IC 95%, 2.02-4.14; P<0.001), parto pretérmino (RR, 2.14; IC 95%, 1.48-3.11; P<0.001) y presentación fetal anómala (RR, 6.24; IC 95%, 4.05-9.62; P<0.001). En cuanto a los defectos de unificación, obtuvieron un riesgo aumentado de parto pretérmino (RR, 2.97; IC95%, 2.08-4.23; P<0.001) y presentación fetal anómala (RR, 3.87; IC 95%, 2.42-6.18; P<0.001). Concluyendo que, los defectos de canalización reducen la fertilidad y aumentan las tasas de aborto y parto prematuro. Ninguno de los defectos de unificación reducía la fertilidad pero algunos estaban asociados con los abortos y partos prematuros. El útero arcuato está específicamente asociado con los abortos de segundo trimestre. Por último, advierten de que todas las anomalías uterinas aumentan la posibilidad de presentación fetal anómala en el parto.

Es importante reconocer la amplia variedad de anomalías uterinas y sus grados y el impacto de cada anomalía en el éxito reproductivo de la paciente. Se debe aconsejar de manera dirigida en función de la anomalía que presente. Teniendo en mente el origen embriológico de las malformaciones uterinas y a esto, añadirle la posibilidad del uso de técnicas diagnósticas cada vez más avanzadas que pueden llevar al descubrimiento de otras anomalías asociadas. Estas pacientes pueden presentar síntomas ginecológicos u obstétricos adversos, pero no debemos olvidar que la mayoría de las mujeres con malformaciones uterinas alcanzará el éxito reproductivo sin un diagnóstico de las mismas (16).

El diagnóstico de estas malformaciones se debe sospechar ante la aparición de síntomas como dolor, dismenorrea, dispareunia, infertilidad o abortos de repetición como proponen Manzouni et al en su artículo publicado en el 2008 (83). Podemos encontrarnos con una malformación uterina dentro de un estudio de infertilidad al solicitar una histerosalpingografía o durante una exploración ecográfica al evaluar a una paciente. El patrón oro en el diagnóstico de estas alteraciones es la resonancia magnética. Esta técnica es muy útil a la hora de identificar la presencia de cérvix o de endometrio funcional en un cuerno rudimentario obstruido aunque puede no conseguir identificar un cuerno rudimentario si se encuentra lateralizado a nivel de músculo psoas o en la pared pélvica como presentan Economy KE et al en su artículo del año 2002 (84).

Las ventajas de la resonancia magnética vienen dadas porque permite la visualización perfecta de los contornos interno y externo uterino sin exposición ionizante o invasión. Es la técnica diagnóstica más sensible y específica y claramente, menos invasiva que la laparoscopia. Esta última considerada previamente, la técnica de elección para el diagnóstico de las malformaciones uterinas ya que permitía visualizar el fondo uterino estableciendo la diferenciación del útero bicorne con su indentación fúndica, del útero septo con su fondo liso. La resonancia puede no sólo delinear el fondo uterino sino que también puede medir el diámetro entre ambos cuernos uterino. Distingue entre, un septo miometrial típico del útero bicorne, de uno fibroso correspondiente al útero septo. Además, informa sobre la extensión de los mismos en la cavidad endometrial como exponen Leung et al (85). Resulta útil en el diagnóstico de cuernos uterinos y en la detección de endometrio. El uso de contraste no ha sido estudiado en cuanto a beneficio en el diagnóstico de las malformaciones uterinas (16).

Existen otras técnicas diagnósticas que también pueden ser útiles como la histerosalpingografía realizada con fluoroscopia que puede poner de manifiesto la existencia de comunicaciones complejas en estas anomalías como relatan Pellerito JS et al (73). Con la histerosalpingografía (HSG) se pueden evaluar las causas uterinas o tubáricas de infertilidad. La técnica consiste en la inyección a través del cérvix uterino de un contraste/tinción radioopaca, muy lentamente, a la vez que se realizan tomas radiológicas de cómo se van rellenando tanto la cavidad uterina como las trompas. Una vez el contraste alcanza las trompas es eliminado, si éstas no están obstruidas, a la

cavidad peritoneal (86). La primera inyección de contraste debe ser mínima, de unos 2 mililitros, para poder visualizar pequeños defectos intracavitarios como pólipos o miomas. Es importante realizar la técnica tras la menstruación para minimizar la posibilidad de gestación. Las mejores imágenes se obtienen posicionando el útero en su eje axial, disminuyendo la presión que ejerce el espéculo para evitar oscurecer la zona cervical e inyectando la cantidad correcta de contraste. Es una técnica molesta para la paciente por lo que se recomienda que tomen previo a ella, si no existen alergias, antiinflamatorios no esteroideos y, tras la misma, se pauta antibioterapia profiláctica, siendo de elección, Doxiciclina cien miligramos durante tres días o Azitromicina un gramo dosis única, para evitar riesgos de infección. La limitación de esta técnica es que no permite la visualización o comprobación del contorno uterino (16).

La sonohisterografía o la ecografía 3D también se han utilizado en el diagnóstico. De hecho, la ecografía tridimensional es una técnica no invasiva, de elevada sensibilidad, reproducible, segura en la diferenciación del útero bicorne y septo, y de la que se obtienen imágenes muy detalladas de la anatomía uterina (87). Además del menor coste que presenta frente a la resonancia magnética nuclear, planteándola como técnica diagnóstica de futuro. La facilidad y asequibilidad de la ecografía tridimensional ha incrementado las tasas de detección de malformaciones uterinas (88,89).

La ecografía resulta útil en la visualización de los riñones, el endometrio o los ovarios y en la detección de hematocolpos o hemátometra. Informa sobre el contorno uterino tanto interno como externo. Se debe sospechar la existencia de una anomalía uterina cuando visualicemos el endometrio dividido longitudinalmente desde el fondo hacia el cérvix o cuando la porción intersticial de las trompas de Falopio no sea identificada. Estos hallazgos sugieren duplicidad uterina o agenesia, respectivamente.

La infusión de suero fisiológico, histerosonografía, nos puede resultar útil en la definición del espacio intracavitario y de las estructuras que en él podemos encontrar.

El examen con ecografía tridimensional permite visualizar la cavidad uterina, el miometrio y contorno externo uterino.

En casos más complejos y con muchísima menos frecuencia, en la literatura se ha descrito la posibilidad de exploración de la paciente bajo anestesia con vaginoscopia, histeroscopia o laparoscopia y obtener así un diagnóstico. La especificidad, sensibilidad y valores predictivos de las diferentes herramientas diagnósticas no se ha determinado con estudios comparativos y con N significativas (16).

#### 4. **PATOLOGÍA GINECOLÓGICA Y SU ASOCIACIÓN A LA HIPOPLASIA UTERINA EN LA LITERATURA:**

##### 4.1. En los abortos de repetición:

En la patogenia de los abortos de repetición (AR) podemos encontrar la disminución del tamaño uterino o una alteración en vascularización como causantes de estos abortos con una incidencia aproximada del 6-7% en este tipo de pacientes (90). Aunque, la incidencia real de los AR no está determinada con exactitud por las diferencias conceptuales y de criterios de inclusión o exclusión empleados (91).

Clásicamente, el aborto de repetición viene definido como la pérdida de 3 o más gestaciones consecutivas antes de la semana 20 de embarazo, siendo el peso fetal menor o igual a 500 gramos. Sin embargo, no existe consenso en cuanto a que las pérdidas deban ser o no consecutivas, pues el hecho de haber tenido algún recién nacido vivo antes o entre los abortos no parece disminuir la probabilidad de abortar (90). Tampoco existe consenso en cuanto al número de abortos que justifica el inicio de un estudio. Lo razonable es individualizar cada caso considerando la edad de la mujer, las circunstancias que rodean las pérdidas gestacionales tempranas, los antecedentes personales y familiares y la ansiedad de la pareja. La probabilidad de sufrir un nuevo aborto en mujeres menores de 30 años está por debajo de un 25% mientras que en las mujeres con edad igual o superior a 40 años sería de 40-60%.

La probabilidad de abortar tras dos abortos es similar a la de tres abortos (24-30% - 30-33%), por lo que se podría iniciar el estudio después de dos abortos.

Cerca del 50% de los casos de abortos tardíos se quedará sin diagnóstico etiológico. En cuanto a la etiología, existen dos causas demostradas: las genéticas y el síndrome antifosfolípido. Las primeras representan alrededor del 50% de los casos y el síndrome antifosfolípido, entre el 10-15 % (90). Existe un grupo de causas no demostradas pero probables a nivel observacional que incluye el grupo de consenso de 2010 la Sociedad Española de Fertilidad como son las alteraciones anatómicas uterinas (grado de evidencia C) y las trombofilias (grado de evidencia C). En cuanto a las alteraciones anatómicas uterinas, en relación con el trabajo que se expone, no existe ningún estudio randomizado que demuestre que la corrección de una malformación uterina disminuya la tasa de aborto. El útero septo se ha relacionado con los abortos de repetición precoces y tardíos por lo que existen autores que recomiendan la resección del tabique tras el diagnóstico de aborto de repetición o antecedentes de restricción de crecimiento intrauterino, amenaza de parto pretérmino,... De forma general, en una malformación congénita deben realizarse controles cervicales desde la semana 16. En cuanto a las anomalías adquiridas, el criterio actual es el de intervenir las sinequias uterinas o los miomas que deformen la cavidad uterina o la ocupen. Lo más adecuado es individualizar cada caso (90).

#### 4.2. En el síndrome de ovario poliquístico:

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es la causa más frecuente de infertilidad (92). Se manifiesta durante la adolescencia. Se trata de un entidad caracterizada por una disfunción ovulatoria asociada a un hiperandrogenismo. Este síndrome tiene implicaciones a largo plazo, con mayor riesgo para padecer síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cardiovascular y cáncer de endometrio. Debe ser una entidad a tener en cuenta en cualquier adolescente con hirsutismo, acné persistente, irregularidades menstruales u obesidad, cualquiera de estos hallazgos puede ser la única manifestación de este síndrome (93).

Se trata de un síndrome, lo que refleja las potenciales etiologías múltiples y la variabilidad en cuanto a presentaciones clínicas. Otras afecciones con las que puede cursar son la pérdida de cabello, seborrea, hiperhidrosis y acantosis nigricans. Los criterios diagnósticos fueron descritos en 1935 en un artículo publicado por Stein y Leventhal como, amenorrea y ovarios poliquísticos en mujeres con hirsutismo o acné, la mitad de las cuales, eran obesas (94).

En la actualidad, se caracteriza por:

- Signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo (hirsutismo, acné persistente, alopecia).
- Irregularidades menstruales (oligo y/o anovulación y/o sangrados irregulares).
- Ovario de apariencia ecográfica poliquística (uno o ambos).
- La obesidad y resistencia a la insulina pueden estar asociadas.

Existen 3 propuestas de criterios diagnósticos que se utilizan en la práctica clínica actual, todos ellos excluyendo otras causas de hiperandrogenismo o sangrado irregular:

a) NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH CRITERIA (1990):

- Evidencia de oligo o anovulación.
- Evidencia clínica o bioquímica de hiperandrogenismo (una u otra):
  - Clínica: hirsutismo, acné, patrón de calvicie masculina.
  - Bioquímica: elevación sérica de las concentraciones de andrógenos.

b) ROTTERDAM CRITERIA BY THE EUROPEAN SOCIETY OF HUMAN REPRODUCTION OF MEDICINE (2003):

- 2 de 3 de las siguientes:
  - Evidencia de oligo o anovulación.
  - Evidencia clínica o bioquímica de hiperandrogenismo (una u otra). Mismos criterios que NIH.
  - Ovario poliquístico definido por ecografía.

- Basado en estos criterios se establecen los siguientes fenotipos:
  - Fenotipo A o clásico (hiperandrogenismo físico (HAF) + anovulación + criterios ecográficos).
  - Fenotipo B o clásico sin criterios ecográficos (HAF + anovulación).
  - Fenotipo C o SOP ovulatorio (HAF + criterios ecográficos).
  - Fenotipo D o SOP sin HAF (anovulación + criterios ecográficos).

En cuanto a su frecuencia, el fenotipo A es el más prevalente (60% de los SOP), seguido de los fenotipos C y D (16%) y el B (7%). Se acepta que en los fenotipos A y B existe mayor riesgo de complicaciones metabólicas y cardiovasculares a largo plazo; y que en los fenotipos C y D todavía no existen suficientes estudios que permitan predecir las consecuencias futuras.

c) ANDROGEN EXCESS AND PCOS (polycystic ovary syndrome) SOCIETY CRITERIA (2006):

- Evidencia de disfunción ovárica:
  - Evidencia de oligo o anovulación.
  - Ovario poliquístico definido por ecografía.
- Evidencia clínica o bioquímica de hiperandrogenismo (mismos criterios que NIH).

Los criterios de National Institute of Health (NIH) son los más ampliamente aceptados aunque persiste una falta de consenso respecto a los mismos. Por ejemplo, después de la menarquía incluso en pacientes sin SOP, la mitad de ellas padecerá anovulaciones en los primeros dos años. También, existen incertidumbres respecto a la interpretación morfológica del ovario poliquístico en la ecografía. De hecho, en la literatura, se hace hincapié en diferenciar los criterios diagnósticos para pacientes adolescentes de las adultas.

En cuanto a la relación observada entre el síndrome de ovario poliquístico (SOP) y la hipoplasia uterina en las bases de datos se encontraron los siguientes datos. Existe un

artículo publicado en 1995 por un grupo turco encabezado por Ugur M et al (95), en el que habla del SOP en asociación a las malformaciones uterinas. Se estudió la prevalencia de SOP diagnosticado por ecografía en pacientes con malformaciones müllerianas con una N de 167 pacientes (grupo estudio) frente a aquellas pacientes sin malformaciones müllerianas asociadas (grupo control), con una N de 3.165 pacientes desde el año 1990 al 1994, en una población claramente compuesta por pacientes infértiles. Se observó síndrome de ovario poliquístico en 50 pacientes (29.9%) del grupo estudio comparado con 637 pacientes (20.1%) en el grupo control ( $p < 0.01$ ). Las malformaciones uterinas fueron posteriormente agrupadas de acuerdo con la clasificación de la “American Fertility Society” (AFS) y se encontró que pacientes con útero septo o bicorne tenían una prevalencia mayor de SOP que los controles ( $P < 0.001$ ,  $P < 0.05$ , respectivamente). A pesar de que existía una diferencia porcentual de SOP en las pacientes con útero unicornio y didelfo comparados con controles, esta diferencia no alcanzó significancia estadística ( $P > 0.05$ ). En este estudio se concluyó que, dado que el SOP era más prevalente en ciertas malformaciones uterinas, un defecto embrio-genético podría estar involucrado en la etiopatogenia del síndrome de ovario poliquístico.

Otro artículo a destacar que relaciona el síndrome de ovario poliquístico con las anomalías müllerianas es el escrito por Appelman Z. et al en Mayo 2003 (96). Plantean como objetivo la determinación mediante un estudio de casos y controles, si existe una asociación entre el síndrome de ovario poliquístico y una mayor tasa de anomalías müllerianas. Incluyen 214 mujeres que dividen en dos grupos en función de si asocian ovarios poliquísticos o no en la ecografía transvaginal. Obteniendo una tasa mayor de anomalías uterinas en el grupo de pacientes con ovario poliquístico (44.2%) frente a las pacientes con ovarios normales (18.1%) siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ). Por tanto, concluyen que existe una asociación entre el ovario poliquístico y una tasa mayor de anomalías uterinas, en general.

En la literatura, el resto de artículos que encontramos se pueden dividir en dos grupos. Por un lado, los que relacionan las alteraciones menstruales en general, no necesariamente asociadas al síndrome de ovario poliquístico, con las anomalías uterinas, como es el publicado en 1987 por Sørensen SS (97). Por tanto, no están en relación con lo que buscamos. Por otro, los casos clínicos, como serían los siguientes:



- 1) Publicado por Mohan VS et al (98) en el que comentan el caso de una displasia cleidocraneal asociada a síndrome de ovario poliquístico y útero bicorne y unicollis. La displasia o disostosis cleidocraneal, es una enfermedad genética con herencia autosómica dominante que afecta a los huesos del cráneo y las clavículas.
- 2) Publicado en la revista italiana Minerva Ginecologica por Pellicano M et al (99). En él, comentan el caso de una paciente de 20 años con la malformación uterina tipo I o síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser con una cariotipo normal, 46XX. En la laparoscopia se reveló la ausencia de vagina asociados a la presencia de ovarios agrandados poliquísticos en la cavidad abdominal.
- 3) Por último, un artículo antiguo publicado por Rahbarnia MH (100). En él, se reporta el caso de una paciente con síndrome de Stein Leventhal asociado a útero unicornes.

Esta es, pues, básicamente la bibliografía que se puede encontrar que relaciona el síndrome de ovario poliquístico con las malformaciones uterinas. Sin hallar en ella, artículo que, específicamente, relacione este síndrome con la hipoplasia uterina o úteros de menor tamaño.

#### 4.3. En la endometriosis:

La endometriosis es una patología ginecológica caracterizada por la presencia de tejido endometrial en lugares extrauterinos. Estos implantes endometriales se localizan más frecuentemente en la pelvis pero se han descrito localizaciones prácticamente en todo el cuerpo. Se trata de una patología benigna, crónica y estrógeno-dependiente. Puede asociarse con síntomas como dolor pélvico, dispareunia e infertilidad o cursar de manera asintomática y ser descubierta incidentalmente. A pesar del número elevadísimo de estudios sobre ella, aún existe controversia en cuanto a la incidencia, la patogénesis, historia natural y tratamiento adecuado de la misma (101).

Entre los síntomas asociados a las malformaciones uterinas además del dolor pélvico crónico o asociado a hematocolpos, la dismenorrea, las alteraciones menstruales, la dispareunia, entre otros, podemos encontrar el dolor asociado a la endometriosis si existe un cuerno uterino no comunicante y funcional que puede sembrar el peritoneo con una retromenstruación (16).

En la búsqueda bibliográfica que relaciona la endometriosis y la hipoplasia uterina, son múltiples los artículos que asocian esta primera con malformaciones müllerianas diversas, pero ninguno la relaciona con úteros hipoplásicos que no estén ligados a alteraciones cromosómicas tipo Turner. De hecho, el único artículo hallado es el publicado por Lazovic G et al. Se trata de un caso clínico, en el que se presenta una paciente con un mosaicismo para el síndrome de Turner [(46, X(x) (q10); 45X) ], que clásicamente cursa con hipoplasia uterina y cintillas ováricas, con afectación endometriósica (102).

En cambio, en cuanto a las malformaciones uterinas, son múltiples los artículos que se encuentran en relación con la endometriosis, estos son algunos de los ejemplos encontrados:

- 1) Bibliografía que relaciona endometriosis y malformación uterina tipo I, sobre todo, síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser: En las bases de datos podemos encontrar alrededor de 10 artículos que relacionan este síndrome con la endometriosis, siendo en su totalidad casos clínicos. Aquí se describe uno como tipo:

- El publicado por Elliott JE et al (103). Se trata de una paciente con síndrome Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser con endometrio funcionante tratada con anticonceptivos monofásicos orales combinados de baja dosis y de manera continua. En este artículo, concluye que pacientes con malformaciones obstructivas müllerianas con endometrio activo pueden ser tratadas previamente a la intervención quirúrgica con contraceptivos orales combinados monofásicos de manera continua para controlar y tratar el dolor asociado a la endometriosis. De esta manera, permite retrasar la intervención quirúrgica para una mejor planificación y consejo a la paciente.

- 2) Bibliografía sobre útero unicorne (malformación uterina tipo II) y endometriosis: la literatura que se puede encontrar sobre este subtipo es reducida, se limita a casos clínicos y una revisión sobre la endometriosis y las anomalías uterinas no obstructivas que aquí se exponen:
- Caso clínico publicado por Liatsikos SA et al (104). En este artículo, revisan la incidencia de esta anomalía (1/1000) y sus variaciones anatómicas. Destacando como variedad más frecuente el cuerno rudimentario no comunicante que asocia un útero unicorne. El diagnóstico de este tipo de malformación uterina se retrasa y suele detectarse cuando aparece alguna complicación como hematómetra, endometriosis, infertilidad o gestación ectópica. En este caso, la paciente es diagnosticada de la malformación porque consulta por dismenorrea, endometriosis y hematómetra secundaria a un cuerno no comunicante rudimentario. En la descripción del caso, no hace referencia a la incidencia con la que podemos encontrar una patología como la endometriosis en el caso de un útero unicorne.
  - El segundo caso clínico publicado que relaciona endometriosis y útero unicorne es el publicado por Matalliotakis IM et al (105). Describe una paciente que asocia hemoptisis catamenial, infertilidad secundaria y endometriosis asociada a un útero unicorne con un cuerno rudimentario no comunicante. Lo interesante de este caso es que se trata de la primera descripción en la literatura de endometriosis pulmonar que además, asocia una malformación uterina. También, destaca el manejo llevado a cabo con análogos de las gonadotropinas y resección del cuerno no comunicante.
  - Por último, la revisión de 748 pacientes que fueron sometidas a laparoscopia por infertilidad y divididas en función de si asociaban o no anomalías obstructivas müllerianas. Publicado por Fedele L et al (106). En los resultados concluyen que no existen diferencias en la incidencia de endometriosis entre ambos grupos. Por lo tanto, este hallazgo parece excluir una patogenia común subyacente entre la endometriosis y las malformaciones müllerianas no obstructivas.

- 3) Bibliografía sobre útero didelfo (malformación uterina tipo III) y endometriosis: existe muy poca información publicada que asocie estas dos entidades, ninguna revisión y sólo casos clínicos, entre los que destaca el escrito por Yang CC et al (107). Se trata de un caso clínico que asocia dos alteraciones müllerianas, endometriosis, adenomiosis y mioma uterino en la misma paciente. Concluye la necesidad de, en pacientes con amenorrea primaria, hacer una evaluación concienzuda, planificación cuidadosa, preservación de la fertilidad y revisión de los resultados postoperatorios. No revisa la incidencia reportada en la bibliografía entre esta malformación uterina y la endometriosis.
- 4) Bibliografía sobre útero bicorne (anomalía uterina tipo IV) y endometriosis: escasos son los artículos que relacionan ambos términos y los que lo hacen son, casos clínicos. Pudiendo destacar:
- Artículo publicado por Baird D et al (108). En el que recogen el caso de una paciente de 39 años que asocia un útero bicorne con un antecedente previo de cirugía laparoscópica por endometriosis y la asociación de endometriosis umbilical (nódulo de Villar) sintomática que se resecó sin posterior recurrencia.
  - El otro caso clínico publicado por Goluda M et al (109). En él, describen la asociación de un útero rudimentario bicorne con endometrio funcionante asociado a la existencia de una agenesia cérvico-vaginal completa y endometriosis ovárica en una paciente de 37 años. Se centra en determinar la mejoría tras la intervención. Destaca el hecho de criptomenorrea desde los catorce años y el desarrollo secundario de endometriosis ovárica. Concluye que, el hecho de realizar una cirugía que reseque los cuernos rudimentarios funcionantes, tras la menarquía, debería prevenir el desarrollo de hematómetra y endometriosis.
- 5) Bibliografía que relaciona la endometriosis y el útero septo, malformación uterina tipo V:  
Destacan varios artículos:

- El publicado por Demir B et al (110). En él, concluyen, según los datos que analizan, que no existe mayor incidencia de endometriosis en la pacientes diagnosticadas de útero septo parcial o completo. Y que, la razón de la infertilidad, en pacientes con útero septo parcial, podría estar en relación con la endometriosis.
  
  - El que presentan Gergolet M et al (111) donde estudian la incidencia de abortos en pacientes con útero septo con endometriosis y sin ella. Antes de la cirugía correctora uterina, en este caso, metroplastia uterina, la incidencia de abortos en el grupo no asociado a endometriosis fue del 67% frente al 75%, del grupo asociado a endometriosis, aunque las diferencias no fueron significativas. Tras la cirugía correctora, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los dos grupos. Lo que a ellos les sugiere que, la endometriosis podría ser un hallazgo ocasional que no influyera en el resultado gestacional.
  
  - Finalmente, el publicado por Nawroth F et al (112) en el que se plantea si las malformaciones Mülllerianas están más frecuentemente asociadas a la endometriosis. El objetivo de su estudio es evaluar la incidencia de endometriosis en pacientes con útero septo como forma no obstructiva de malformación uterina. Realizan un estudio de casos y controles con una N de 606 pacientes, siendo los casos, 120 mujeres con útero septo. La incidencia que obtuvieron de endometriosis fue superior en el grupo de casos, 25.8 versus 15.2%,  $P = 0.006$ . Con estos resultados, concluyen que, la incidencia de endometriosis es mayor en pacientes con útero septo. Recomiendan, por tanto, en el seguimiento de pacientes con un diagnóstico inicial de útero septo, la realización combinada de histeroscopia y laparoscopia.
- 6) Bibliografía sobre útero arcuato (tipo VI) y endometriosis: en la búsqueda de útero arcuato y endometriosis no se encuentran artículos que relacionen ambas entidades en el momento de escribir la introducción.

- 7) Bibliografía sobre malformación uterina asociada a la exposición a dietilestilbestrol (DES) y endometriosis: los artículos que los relacionan están publicados hace más de 25 años debido a la interrupción del uso de este fármaco, tras comprobar su asociación con malformaciones anatómicas del aparato reproductor. Destacan los siguientes:
- El publicado por Stillman RJ et al (113) en el que reportaron una tasa del 39% de endometriosis en pacientes con infertilidad y del 5% asociada a la exposición al fármaco. Lo interesante del artículo es la segunda observación que hacen, encontraron que el 50% de las pacientes infértiles expuestas a DES tenían endometriosis. Además, en las pacientes expuestas al medicamento se encontró en el 25 % de las mismas, estenosis cervical. Concluyen así que la frecuencia tanto de endometriosis como de estenosis cervical, es mayor en el grupo de pacientes infértiles expuestas al fármaco.
  - El segundo artículo, habla de adenomiosis y lo relaciona con la anomalía uterina secundaria a la exposición a DES. Está publicado por Huseby RA et al (114). De manera resumida y centrando la información, estudian la fertilidad y fecundidad de los ratones descendientes tras la exposición materna al fármaco, hallando que se encuentra reducida de manera significativa. Otro resultado que obtuvieron en un subgrupo de ratones expuestos al fármaco fue su mayor incidencia de adenomiosis.
- 8) Otros: existen anomalías uterinas que no se describen en la clasificación americana como el artículo que se comenta a continuación. Publicado por Hur JY et al (115). La malformación que describen lo hacen como la primera en la literatura. Se trata de una combinación de anomalías mülleriana y wolffiana con un útero septo, dos cuellos uterinos, septo vaginal obstruido y agenesia renal ipsilateral. La clínica que presentó la paciente que se reporta hizo llegar al diagnóstico asociado de endometriosis severa con adherencias firmes, probablemente, resultado de la abundante regurgitación menstrual. Realizaron una resección de la endometriosis vía laparoscópica y del septo, éste vía vaginal respetando el himen y adhesiolisis, también laparoscópica.

#### 4.4. En la infertilidad:

La infertilidad es una patología común con unas importantes implicaciones psicológicas, económicas, demográficas y médicas. La demanda de servicios de infertilidad está en aumento a pesar de que la prevalencia de la misma se ha mantenido estable.

La infertilidad es una condición médica única ya que concierne a una pareja, no a un solo individuo. Se define como, el fallo o la incapacidad de una pareja para concebir tras 12 meses de relaciones sexuales regulares sin contracepción en mujeres menores de 35 años; ó tras seis meses de relaciones sexuales sin contracepción en mujeres de 35 años o mayores según propone el Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (116).

El término subfertilidad se emplea, por algunos clínicos, para describir la incapacidad de concebir de la pareja a menos que se haya descrito su esterilidad. Fecundabilidad es la probabilidad de conseguir gestación en un ciclo menstrual (116).

La mayoría de la literatura médica sobre infertilidad refleja que entre el 80-90% de las parejas conseguirá gestación en el primer año en el que lo intenten, también está descrito que la fecundabilidad disminuye en el tiempo y con el aumento de la edad de la mujer. Entre un 5 a un 15 % de parejas que no consigan gestación en los primeros 12 meses, lo harán en los siguientes doce, es decir, el 95% de las parejas conseguirá gestación tras 24 meses intentándolo (117).

La prevalencia de infertilidad en Estados Unidos, de donde hay datos, difiere entre la obtenida por el National Survey Family Growth que los sitúa en el 6% en 2010, de los obtenidos en los estudios prospectivos realizados en Estados Unidos donde estiman una prevalencia entre el 12-18% de parejas con infertilidad, datos tomados del artículo publicado por Thoma et al, publicado en 2013 (118). La frecuencia de infertilidad primaria en mujeres casadas por grupo de edad fue:

- Mujeres entre 15-34 años: 7,3 a 9,1%

- Mujeres entre 35-39 años: 25%
- Mujeres entre 40-44 años: 30%

Según el artículo publicado por Mascarenhas et al, la prevalencia de infertilidad es más alta en el Este de Europa, en el Norte de África y Oriente Medio, Oceanía y África subsahariana (119). Es importante remarcar que las definiciones y los métodos de encuesta varían entre las diferentes partes del mundo. De hecho, en este artículo definen infertilidad como la ausencia de un hijo vivo en mujeres que desean descendencia y tienen pareja durante al menos 5 años, en los cuales no han usado ningún método contraceptivo.

Entre las causas de infertilidad la Organización Mundial de la Salud (OMS) estudió 8.500 parejas infértiles en 1992 y estableció unos criterios diagnósticos para determinar las condiciones que contribuyen a la infertilidad. En países desarrollados, la infertilidad debida a factor femenino fue descrita en el 37% de las parejas infértiles, la debida a factor masculino en el 8% y ambas, en el 35%. Un 5 % de las parejas tenían infertilidad de causa desconocida y otro 15%, consiguió gestación durante el estudio.

A pesar de que existen causas de infertilidad fácilmente identificables, en la mayoría de las parejas que consultan, la causa no es clara, como sería una azoospermia, una amenorrea o una oclusión tubárica bilateral. Por ello, a no ser que estemos ante una causa rotunda de infertilidad, un resultado patológico en las pruebas de infertilidad no tiene porque ser la causa de infertilidad en la pareja *per se*. Sin embargo, se deben conocer los factores que más frecuentemente se asocian a infertilidad como se exponen en el estudio poblacional publicado por Hull MG et al (120). Aquí estudiaron a 708 parejas que consultaron a un especialista en infertilidad, obteniendo la frecuencia de diversas patologías causantes:

- Factor masculino: 26%
- Disfunción ovulatoria: 21%
- Daño tubárico: 14%
- Endometriosis: 6%
- Problemas en el coito: 6%
- Factor cervical: 3%
- Inexplicado: 28%



El estudio de infertilidad debe ser llevado a cabo por un especialista en ello. Varios estudios observacionales (121-126), concuerdan en que, aquellos profesionales preparados consiguen un cuidado coste-efectivo mayor que aquellos no preparados. Además, concluyen que satisfacían las necesidades emocionales, diagnósticas y de información de manera más capaz. Aún así, un profesional poco experto en infertilidad debe iniciar en aquellas parejas con test de fertilidad alterados, el estudio mientras se envía al especialista. La American Society for Reproductive Medicine desarrolló unas guías para los profesionales que ofertan técnicas de reproducción asistida (127). No se debe pasar por alto la situación emocional de la pareja que en ocasiones puede sufrir depresión, furia, ansiedad y desavenencias conyugales.

Otra cuestión a tener en cuenta en caso de enfrentarnos a una pareja sin descendencia y con deseo de ella, es, el tiempo tras el cuál debemos iniciar el estudio. Se pueden diferenciar tres grupos basados en la bibliografía:

- 1) Mujeres por debajo de los 35 años sin factores de riesgo de infertilidad. En ellas se iniciará el estudio tras 12 meses de relaciones no protegidas y frecuentes. En estas pacientes, se puede recomendar el uso de sistemas urinarios de detección de ovulación y así, programar los coitos.
- 2) En mujeres entre los 35 y 40 años se recomienda el inicio del estudio tras 6 meses de relaciones no protegidas y frecuentes. En la Sanidad Pública, estas pacientes se tratan igual que el grupo 1.
- 3) Y por último, se recomienda el inicio de la evaluación de la pareja de manera inmediata en los siguientes casos (128,129):
  - Mujeres mayores de 40 años.
  - Mujeres con oligomenorrea o amenorrea.
  - Mujeres con historia de tratamiento quimioterápico, radioterápico, cirugía ampliada de ovario o endometriosis severa.
  - Mujeres con patología tubárica o uterina conocida o sospechada.
  - Mujeres con historia familiar de fallo ovárico prematuro o menopausia precoz.
  - Mujeres cuya pareja masculina tenga historia de cirugía inguinal o

testicular, paperas, disfunción sexual o impotencia, antecedente de tratamiento quimioterápico o radioterápico o historia de subfertilidad previa.

Existen autores cuya recomendación es, el estudio de infertilidad a los seis meses de relaciones sexuales no protegidas dirigidas ya que estudios prospectivos de cohortes apoyan la disminución de la fecundidad tras este tiempo (130-132). Entre los consejos que se pueden dar previos al estudio de infertilidad deben estar, el evitar alcanzar o sobrepasar un índice de masa corporal mayor de 30 y el cese de los hábitos tóxicos.

Tras esto, se puede concluir que el momento de iniciar un estudio de infertilidad depende de la edad de la mujer y de los factores de riesgo de la pareja. A medida que la mujer es mayor su ovario envejece produciendo una disminución en su fecundidad (133).

Tras detectar una pareja infértil iniciaremos su evaluación solicitando las siguientes pruebas que aconseja el artículo publicado por Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine (116):

- 1) Espermiograma, asegurando la calidad espermática.
- 2) Historia ginecológica en la que conste la fórmula menstrual asociado a test de detección de ovulación que puede ser: detección de LH en orina previo a la ovulación o determinación de los niveles de progesterona en segunda fase del ciclo, asegurando la función ovulatoria.
- 3) Histerosalpingografía para confirmar la permeabilidad tubárica y definir la morfología uterina.
- 4) Determinaciones séricas en día 3 de ciclo (estado basal) de FSH, estradiol y perfil tiroideo.
- 5) Ecografía pélvica para visualizar útero y ovarios, descartando la existencia de miomas o quistes anexiales, entre otros.

- 6) En casos seleccionados, se podría indicar la realización de laparoscopia para identificar endometriosis o patología pélvica.
- 7) Evaluación de la reserva ovárica: determinación de los valores de hormona antimülleriana, recuento de folículos antrales en primera fase de ciclo (días 2 a 4) o test de clomifeno.

Una vez hecho el diagnóstico estableceremos que tipo de tratamiento médico, cirugía o procedimiento, ya sea fecundación in vitro o inseminación, se llevará a cabo. Las únicas contraindicaciones existentes de cara a un tratamiento de fertilidad son, que exista contraindicación para el embarazo o para el uso de los tratamientos necesarios. El estado conyugal, la orientación sexual o la infección por VIH no deben usarse para denegar un tratamiento de infertilidad como se expone en los artículos publicados por Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine (134,135).

Aquellas pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida tienen un riesgo estadísticamente significativo mayor de complicaciones gestacionales como placenta previa, parto pretérmino o desprendimiento de placenta. Incluso de muerte perinatal, hipertensión o preeclampsia, bajo peso al nacer y cesárea, entre otros (136,137). Por tanto, las pacientes deben ser informadas de los riesgos asociados a una gestación tras una técnica de reproducción asistida (138,139).

Excepto en aquellas anomalías uterinas que afectan a la función sexual normal como los septos vaginales o el síndrome de MRKH, los desafíos reproductivos a los que se enfrentan las pacientes con anomalías müllerianas son típicamente atribuidas al mantenimiento de la gestación en vez de a la concepción de la misma (6).

Durante el desarrollo de la tesis se revisan las bases de datos en busca de información que relacione el tamaño uterino con los resultados en los tratamientos de fertilidad siendo el único que responde a la búsqueda de “uterine length and fertility outcomes” y por tanto, resultando de especial interés, el publicado en Septiembre de 2013 por Hawkins LK et al (140). En él, se pretende establecer la relación entre la longitud

uterina pre-ciclo de tratamiento y el nacimiento de un recién nacido vivo. Se trata de un estudio retrospectivo de cohortes de todos los ciclos realizados en el Hospital Brigham and Women's Hospital de Boston desde 2001 a 2012. Incluyeron, exclusivamente, pacientes con anatomía uterina normal, excluyendo las malformaciones uterinas y haciendo un subanálisis, de aquellas que presentaban miomas uterinos. La longitud uterina se midió por ecografía y se hicieron grupos de las medidas obtenidas que se sometieron posteriormente a regresión logística multivariante ajustado por edad, presencia de miomas uterinos y técnica de reproducción asistida. Como resultados obtienen que, tamaños uterinos menores a 6,9 centímetros están asociados a menor probabilidad de nacimientos de recién nacido vivo.

Otro artículo destacable por sus resultados es el publicado por P.E. Egbase et al (141). Se trata de un artículo prospectivo con una N destacada, 807 pacientes con un útero diagnosticado como normal tras una histerosalpingografía, una histeroscopia o una ecografía pélvica previa al tratamiento FIV o ICSI y transferencia embrionaria. La medida de la longitud uterina en este estudio es llevada a cabo con la introducción de un catéter intrauterino con graduaciones de un centímetro en la vaina externa del mismo, la cual, a su vez, cubre un estilete de acero flexible (Camed, Surrey, United Kingdom). Este catéter se introduce a través del orificio cervical hasta alcanzar el fondo uterino obteniendo así la longitud uterina. De esta manera, clasifican a sus pacientes en tres grupos en función del valor obtenido. En el grupo uno, incluyen a pacientes con una longitud uterina inferior a 7 centímetros, en el grupo dos, aquellas cuya longitud oscila entre 7-9 centímetros y el grupo tres, las que tienen una medida superior a 9 centímetros. En sus resultados destaca que el grupo con una tasa mayor de implantación y diagnóstico clínico de gestación es el 2, sin que las diferencias sean estadísticamente significativas.

#### 4.5. En la incidencia de gestación ectópica:

La hipoplasia uterina, además de encontrarse relacionada con los abortos de repetición en la literatura, tal y como se ha expuesto en el primer apartado, también, parece

relacionada con la incidencia de gestaciones ectópicas en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida. Valdría sólo con recordar el artículo inmediatamente expuesto de Egbase et al (141) en el que además de lo anteriormente comentado, en los resultados, sí encuentran diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las tasas de gestación ectópica siendo mayores en el grupo 1 de pacientes. Sugiriendo que, el tamaño uterino es un factor crítico en la etiología de la gestación ectópica en tratamientos FIV/ICSI - transferencia embrionaria. La incidencia de gestaciones ectópicas que reportaron en el grupo con una longitud uterina menor de 7 centímetros fue mayor que en los grupos con longitudes uterinas mayores, siendo la diferencia, estadísticamente significativa ( $P < 0.0005$ ).

## **JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

### 1. Análisis bibliométrico:

La publicación de artículos científicos es la herramienta básica para los investigadores y prácticos clínicos a la hora de comunicar y difundir los nuevos conocimientos hallados.

El análisis bibliométrico permite determinar la importancia que adquiere un nuevo hallazgo o definición y su perspectiva en el tiempo.

En la búsqueda sobre el término “hipoplasia uterina” y su relación con la “fertilidad” son escasos los artículos publicados en bases de datos.

La búsqueda se realizó en las siguientes bases:

- MEDLINE utilizando el sistema de búsqueda PubMed desarrollado por la National Center for Biotechnology Information (NCBI) en la National Library of Medicine (NLM).

- En la plataforma Ovid Technologies en la que se pueden encontrar todas las bases de datos referenciales existentes: Medline, Cinahl, Embase, Psycinfo, Inspec, Ei Compendex Plus, Biosis, Current Contents, etc. Además, también permite el acceso a un importante número de bases de datos a texto completo.

- MEDSCAPE: autoría de la empresa WebMD, creada en 1995. Se trata de una página web de recursos médicos para profesionales, que revisa artículos de interés, noticias, congresos, e información sobre medicamentos, interacciones, etc.

- Cochrane Library Plus, es la versión en español de “The Cochrane Library”. Se trata de una publicación electrónica que se actualiza cada

tres meses y contiene una colección de bases de datos sobre ensayos clínicos controlados en medicina y otras áreas de la salud relacionadas con la información que alberga la Colaboración Cochrane. La Colaboración Cochrane es una organización sin ánimo de lucro que reúne a un grupo de investigadores de ciencias de la salud que supera los 11.500 voluntarios en más de 90 países los cuales aplican un riguroso y sistemático proceso de revisión de las intervenciones en salud.

Los términos buscados fueron, inicialmente sin filtro y posteriormente, seleccionando el filtro “humans”: “uterine hypoplasia AND fertility”; “uterine hypoplasia AND infertility”; “uterine hypoplasia definition” y “uterine lenght AND fertility outcome”. El número de artículos se ve muy reducido en caso de realizar búsqueda avanzada y acotar los límites de la misma a hipoplasia uterina Y fertilidad o resultados en tratamientos de fertilidad, en su traducción inglesa. La instrucción de estas conjunciones no recupera ningún artículo que contenga ambos conceptos asociados. Esto contrasta con el hecho de que la instrucción del término “infertility” recupera más de 58.500 artículos con un pico máximo en 2012 con 2.473 artículos.

Tabla: Distribución cronológica del número de artículos recogidos en MEDLINE utilizando filtro “Humans”:

TÉRMINOS	TOTAL	AÑOS	
		INICIO	PICO MÁXIMO
<b>INFERTILITY</b>	<b>58.582</b>	<b>1948</b>	<b>2012 → 2.473</b>
UTERINE HYPOPLASIA AND FERTILITY	<b>443</b>	<b>1966</b>	<b>No descrito</b>
UTERINE HYPOPLASIA AND INFERTILITY	<b>1.017</b>	<b>1964</b>	<b>2008 → 43</b>
UTERINE HYPOPLASIA DEFINITION	<b>58</b>	<b>1968</b>	<b>No descrito</b>
UTERINE LENGHT AND FERTILITY OUTCOME	<b>55</b>	<b>1976</b>	<b>No descrito</b>

## 2. Justificación:

Los problemas de fertilidad son una cuestión perenne en la práctica clínica ginecológica y se han mantenido, desde el principio, como tema destacado en la literatura científica con un interés creciente a lo largo de los años. Por otro lado, la infertilidad está viendo incrementada sus tasas debido principalmente al retraso en la edad de concepción materna, hecho social que se suma a la necesidad de mejorar en este campo.

Una de las herramientas básicas en los estudios de fertilidad es la ecografía y su incorporación al ámbito clínico que ha remarcado su importancia en los tratamientos de infertilidad, hecho que se confirma con el incremento de los artículos publicados.

Por ello, este trabajo se basa en un tema actual pretendiendo establecer nuevas variables a considerar a la hora de someter a una paciente a un tratamiento de reproducción, mejorando así, sus posibilidades de éxito.



## **OBJETIVOS:**

### 1. Hipótesis de trabajo:

En pacientes sin alteraciones o anomalías uterinas detectadas tras un estudio de fertilidad completo que, en los centros en los que se realiza el estudio, conlleva: analítica y serología completas a los miembros de la pareja, ecografía vía vaginal a la paciente, espermograma del varón si se trata de parejas heterosexuales en dos ocasiones, histerosalpingografía en la paciente y en caso de necesidad, otras pruebas complementarias como serían la histeroscopia, el cariotipo de ambos o la laparoscopia, entre otros.

Los parámetros en los que se centra el presente estudio que son la longitud uterina y el diámetro entre ambos ostium, podrían ser, conjuntamente o por separado, un factor predictor de resultado en las técnicas de reproducción asistida en aquellas situaciones en las que hayamos descartado, con el estudio de fertilidad, la ausencia de otras alteraciones o anomalías o en asociación a ellas, empeorando los resultados. Por tanto, se plantean las siguientes cuestiones:

- ¿Es la hipoplasia uterina uno de los factores a valorar en pacientes en estudio de fertilidad?
  
- ¿Cuál es la relación entre el tamaño uterino y un resultado positivo de gestación en un ciclo de una técnica de reproducción asistida?

Dando lugar a la siguiente hipótesis de estudio:

**“La longitud uterina por debajo de 6 centímetros y/o un diámetro interostia por debajo de 2,5 cm, se asocian con tasas más bajas de gestación al someterse a técnicas de reproducción asistida”**

### 2. Objetivos:

El trabajo que se presenta pretende aportar nuevas variables a tener en cuenta en pacientes que se van a someter a tratamientos de fertilidad. La aplicación de dos medidas, la histerometría y el diámetro entre ambos ostium, mediante ecografía ginecológica intenta contribuir a mejorar el éxito reproductivo.

Se busca, por tanto, establecer la relación entre el tamaño uterino, definido por la histerometría y el diámetro entre ambos ostium, y el resultado gestacional, determinado por test de gestación positivo o negativo. Además, en este trabajo, en un 13,96% de las pacientes estudiadas se pudo obtener el resultado gestacional siendo dividido en recién nacido vivo o no.

También, obtener, si se demuestra, relación en cuanto a resultado gestacional, una definición de lo que se denomina hipoplasia uterina en valores numéricos para la histerometría y el diámetro interostia. Así, se podría utilizar como un valor predictivo de baja receptividad uterina en pacientes que se sometan a técnicas de reproducción asistida.

Por todo ello, se plantean los siguientes objetivos con la finalidad de evaluar la utilidad de nuevas mediciones para el estudio de la receptividad uterina y la influencia que puedan tener en los resultados de los tratamientos de reproducción asistida:

### 2.1. Objetivos principales:

- Valorar el tamaño uterino medido en su diámetro longitudinal definido por la distancia desde orificio cervical externo (OCE) hasta el límite fúndico de la cavidad endometrial: histerometría. Establecer los límites, en centímetros, que se asocian a menores tasas de gestación tras un tratamiento de reproducción asistida.
  
- Medición ecográfica del grosor endometrial en el momento de la técnica de reproducción asistida y determinar los límites del mismo que se asocian a menores tasas de gestación en tratamientos de

reproducción asistida.

- Determinar los límites de tamaño uterino que definirían un útero hipoplásico y si éste, debe ser considerado un tipo de malformación uterina.
- Valorar el pronóstico reproductivo de mujeres con úteros de menor tamaño y si el tamaño influye en el número de ciclos que estas pacientes realizan o aumenta la incidencia de abortos en primer trimestre (incluyendo abortos bioquímicos, gestaciones ectópicas,...).

## 2.2. Objetivos secundarios:

- Valorar la importancia de las variables histerometría y diámetro entre ambos ostium (DIO), conjuntamente o por separado, en cuanto a probabilidad de gestación en una paciente sometida a un tratamiento de reproducción asistida. Establecer si histerometrías menores de 6,5 centímetros asocian menores tasas de gestación. Ligado o no, a valores de DIO por debajo de 2,5 centímetros.
- Valoración de la proporcionalidad uterina como factor pronóstico de éxito en una paciente sometida a una técnica de reproducción. Dicho parámetro definido por la siguiente fórmula:  $DIO/histerometría \times 100$ . Es decir, hasta qué punto, la armonía existente entre la histerometría y el DIO influye en las tasas de éxito reproductivo.

## **MATERIAL Y MÉTODOS:**

### 1. Características del estudio:

#### 1.1 Diseño del estudio:

Se trata de un estudio descriptivo, observacional de carácter retrospectivo sobre todos los ciclos consecutivos correspondientes a las pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida desde Enero de 2011 hasta diciembre de 2013. Recogidas en la Clínica de Fertilidad FIV Valencia y el Hospital Clínico de Valencia.

Desde que se inicia el diagnóstico de la pareja, las características clínicas, ecográficas y los resultados de los tratamientos de reproducción de las pacientes, se recogen de manera prospectiva en una base de datos informatizada de la que disponen ambos centros registrando todos los datos correspondientes a cada ciclo. El programa utilizado para la recogida de la información es el File Maker Pro 11.

#### 1.2 Población:

Incluye, por tanto, 859 mujeres sometidas a un total de 1.082 ciclos que se analizan individualmente. Son parejas dispuestas a tratamientos de fertilidad donde la pareja femenina que se va a someter al tratamiento tiene una prueba de imagen del útero por ecografía vaginal, con o sin histerosalpingografía o histeroscopia, que descarta malformaciones uterinas o tumoraciones que deformen el útero, tanto a nivel miometrial como endometrial.

En función del diagnóstico de infertilidad que se da tras un estudio completo tanto de la paciente como de su pareja, si la tiene, se someterán a un tipo u otro de tratamiento de reproducción asistida. Los tratamientos han sido agrupados en 3: fecundación in vitro que engloba también la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), la donación de

ovocitos como segundo grupo y por último y tercero, los tratamientos que conllevan congelación.

La inclusión de los casos en el estudio se ha realizado independientemente del número de ciclos realizados, de forma que una paciente se incluye en cada uno de los ciclos a los que es sometida. El único criterio de inclusión fue mujeres sometidas a ciclos de estimulación ovárica para posterior tratamiento de reproducción asistida. Y como criterio de exclusión: 1) la existencia de malformaciones uterinas tipo agenesia, unicornes, didelfo, bicorne, septos, arcuato o secundario a DES; y 2) tumoraciones que deformasen el útero, tanto a nivel miometrial como endometrial diagnosticadas por prueba de imagen o técnica quirúrgica.

A continuación, se desglosan las variables tenidas en cuenta en el presente estudio. Existen variables relacionadas con las características de la mujer (edad, IMC, historia reproductiva anterior al inicio del proceso de programa de fertilidad, diagnóstico de infertilidad, diagnóstico de infertilidad de la pareja) y variables propias del ciclo analizado (técnica de fertilidad utilizada, histerometría ecográfica, DIO, grosor endometrial, posición uterina, reserva ovárica y el resultado obtenido en el primer ciclo). Un total de veinticinco:

- 1) Recogida de pacientes por número de historia clínica, con lo cual existen pacientes con dos o más tratamientos de reproducción asistida que conllevan una repetición del número de historia médica. Se toma en el estudio cada ciclo por separado. Evaluando todas las pacientes con un primer y único ciclo por un lado, posteriormente las que se someten a un segundo ciclo y así, sucesivamente.
- 2) Edad de las pacientes, dato que consta en todas ellas, con valores entre 22 y 51 años.
- 3) Codificación del diagnóstico principal por el que consulta la paciente en el centro de reproducción asistida. Consta en todas las pacientes. Es importante recordar que una pareja puede tener múltiples factores que contribuyan a la infertilidad, por lo tanto, se realiza una evaluación diagnóstica completa inicial para la detección de las causas más frecuentes de infertilidad, si están presentes.

Si es posible, se debe evaluar a la pareja de manera concurrente (116).

Para llegar al diagnóstico se realiza:

- 1) Anamnesis completa que incluye: el tiempo de infertilidad, la evolución de los ciclos menstruales, los antecedentes médicos, quirúrgicos, ginecológicos y obstétricos, la historia sexual (si existe algún tipo de disfunción), antecedentes familiares e historia personal y de estilo de vida.
- 2) Estudio de esterilidad: se solicitan los test diagnósticos pertinentes: analítica y serología (VHC, VIH, RPR (Sífilis), VHB), espermiograma, función ovulatoria e histerosalpingografía.
- 3) Tras esto, se procede al examen físico general y ginecológico. El examen ginecológico comprende: la exploración de genitales externos, la especuloscopia y una ecografía vía vaginal con dos modelos de ecógrafo el Aloka Prosound  $\alpha 6$  y Aloka Prosound  $\alpha 10$  Premier. En este examen se evalúan sistemáticamente el tamaño, la morfología y la existencia de patología asociada de útero y anexos.

El cribado genético se reservará a situaciones concretas, en las que, previamente no se ha alcanzado el diagnóstico.

Siguiendo lo expuesto se obtienen los siguientes grupos de diagnósticos:

- Abortos de repetición: se define clásicamente como aquellas pacientes con tres o más pérdidas gestacionales de embarazos reconocidos clínicamente antes de la semana veinte de gestación. En la actualidad, la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva ha empezado a aceptar la sola existencia de dos o más pérdidas gestacionales que se hayan documentado por ecografía o anatomía patológica (142) y existen varios autores, que lo definen como 3 pérdidas gestacionales consecutivas, sin ser requisito que sean intrauterinas, incluyendo, así, gestaciones ectópicas y abortos bioquímicos (143-145). También, para hacer más remarcable, la diversidad de acepciones, en 2014, la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE), da como definición,

la pérdida repetida de gestación independientemente de la localización sin hacer mención del número de pérdidas necesarias para considerar a la paciente dentro del diagnóstico de aborto de repetición (146). Es una de las áreas más difícil en medicina reproductiva ya que, con frecuencia, la etiología es desconocida. De hecho, sólo en el cincuenta por cien de las parejas podremos determinar el diagnóstico (147). En general, las etiologías conocidas se pueden agrupar en anatómicas, inmunológicas, genéticas, endocrinológicas, infecciosas, trombofilias y factores ambientales. En el presente estudio se engloban en este grupo aquellas pacientes con dos o más pérdidas gestacionales de embarazos clínicamente reconocidos que ocurren hasta la semana veinte de gestación, consecutivas o no.

- Disovulación/Trastornos de la ovulación: agrupa las alteraciones relacionadas con la ovulación. La causa más frecuente de disovulación es el síndrome de ovario poliquístico. La Organización Mundial de la Salud clasifica los trastornos de la ovulación en tres grupos:

- 1) OMS clase 1: anovulación hipogonadal hipogonadotrópica, es la menos común, supone entre un 5-10% de los casos. En esta categoría se incluyen aquellas mujeres con amenorrea hipotalámica de causa funcional como las sometidas a ejercicio excesivo o bajo peso. Estas pacientes cursan, frecuentemente, con amenorrea (148). Tienen una concentración de estradiol baja y una concentración baja o normal de FSH debido a un descenso en la secreción hipotalámica de GnRH. Los niveles en estas pacientes de hormona antimülleriana son normales o bajos.

- 2) OMS clase 2: anovulación normogonadotrópica normoestrogénica, es la más común, supone del 70 al 85% de los casos. En este grupo, usualmente, se incluyen las mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP). Las

concentraciones de estradiol y FSH son normales, mientras que la concentración de LH puede estar normal o elevada (149).

3) OMS clase 3: anovulación hipergonadotrópica hipoestrogénica, abarca del 10 al 30% de los casos. Incluye mujeres con fallo gonadal primario (las clásicamente denominadas, fallo ovárico prematuro) o las disgenesias gonadales, mayoritariamente. En la mayoría de casos la reserva folicular es muy baja o ausente debido a la pérdida acelerada de los mismos de causa desconocida (150). En el presente trabajo, las pacientes con fallo ovárico prematuro se incluyen dentro de otro grupo diagnóstico; en el grupo de la disovulación o trastorno de la ovulación, se incluyen, exclusivamente, pacientes con oligo-anovulación no asociada a fallo ovárico.

La anovulación secundaria a la hiperprolactinemia se considera una categoría aparte, también en nuestro estudio. Las concentraciones de gonadotropinas en esta entidad están frecuentemente normales o disminuidas.

La oligo-anovulación no asociada a fallo ovárico se trata con frecuencia y éxito con inductores de la ovulación. Estas mujeres alcanzan porcentajes de fecundación similares a los de parejas normales (151). A pesar de ello, la fecundación se consigue a expensas de un riesgo aumentado para gestaciones múltiples. La elección del método de inducción de la ovulación debe basarse en la causa de anovulación subyacente y la eficacia, costes, riesgos y potenciales complicaciones asociadas al método aplicado de manera individual. Las pacientes incluidas en la clase 2, responden a la mayoría de opciones terapéuticas. Las de clase 1, responden mejor a modificaciones en el estilo de vida o gonadotropinas. Algunas de las de clase 3 responden a terapia con gonadotropinas y técnicas de fecundación in vitro, pero aquellas que no lo consigan por esta vía requerirán donación de ovocitos.



- Endometriosis: alteraciones en la ovulación, obstrucción tubárica o anomalías en el semen son patologías relativamente fáciles de diagnosticar como causa de infertilidad y suponen, estas 3, el 75% de la parejas que consultan por esta razón (152). Cuando estas patologías se excluyen, la endometriosis es causa de infertilidad en un 25% de las parejas, el resto de causas son mucho más infrecuentes (153). Aunque la endometriosis dificulta la fertilidad, no la previene.

La endometriosis se define como la presencia de tejido endometrial en lugares extrauterinos. Es una patología común, benigna, crónica y dependiente de estrógenos. De hecho, el crecimiento y mantenimiento de los implantes endometriósicos es dependiente de la presencia de esteroides ováricos. Por ello, la endometriosis se da en el periodo reproductivo (154,155). La prevalencia de la endometriosis en la población general es desconocida debido a que los síntomas en ocasiones son poco específicos, incluso hay mujeres asintomáticas. El diagnóstico definitivo es histológico, por anatomía patológica tras intervención quirúrgica por vía laparoscópica o laparotómica. Existen múltiples clasificaciones para establecer la gravedad de la enfermedad. Se ha visto que existe una correlación en el pronóstico de fertilidad, sobre todo, en los estadios de enfermedad avanzada. La clasificación más frecuentemente utilizada es la propuesta por la American Society for Reproductive Medicine (ASRM) que divide la endometriosis en mínima, leve, moderada y severa (156):

- Estadio I: enfermedad mínima, se caracteriza por implantes aislados y adherencias no significativas.
- Estadio II: enfermedad leve, consiste en implantes superficiales menores de 5 cm en total, repartidos por el peritoneo y ovarios. Adherencias no significativas.
- Estadio III: enfermedad moderada, muestra múltiples implantes, superficiales e invasivos. Adherencias peritubáricas y periováricas pueden ser evidentes.

- Estadio IV: enfermedad severa se caracteriza por múltiples implantes superficiales y profundos, incluyendo grandes endometriomas ováricos. Adherencias firmes y densas frecuentemente presentes.

Los mecanismos productores de infertilidad asociados a la endometriosis son controvertidos y dependen, en parte, del estadio de la enfermedad. Durante una evaluación por infertilidad el único hallazgo anómalo que podemos encontrar es una endometriosis en estadio I o II, pero no existe evidencia científica de calidad que demuestre que estos estadios son la causa de infertilidad. Existe una hipótesis que asocia los estadios I y II de endometriosis con una sobreproducción de prostaglandinas, metaloproteinasas, citoquinas y quemocinas. El resultado de este proceso inflamatorio dificulta la función ovárica, peritoneal, tubárica y endometrial, llevando a una foliculogénesis, fecundación y/o implantación defectuosas (157,158). Existen varios estudios que demuestran esta teoría ya que las mujeres con endometriosis tienen un aumento del número de macrófagos y citoquinas en su líquido peritoneal (159-161) y que este líquido inhibe la función espermática (162) y la función ciliar in vitro (163), lo que podría dificultar la fecundación.

Existe mayor evidencia en cuanto a los estadios moderado y severo de endometriosis como causa de infertilidad. En un estudio en monos a los que se indujo endometriosis de manera experimental, la tasa de gestación era del 40% en los controles, pero sólo del 12% en animales con endometriosis avanzada y del 0% si existían adherencias. La tasa de gestación no disminuía en la endometriosis mínima (164).

Las tasas de gestación reducidas en pacientes con endometriosis avanzada (comparadas con los estadios precoces o la infertilidad por factor tubárico) pueden ser debidos, también, a la depleción prematura de la reserva folicular, alteraciones en la foliculogénesis o menor potencial de fecundación de los ovocitos (165-167). Además, una historia previa de cirugía bilateral de ovario puede jugar un papel importante; mujeres

con una ooforectomía y una quistectomía del ovario contralateral tienen bajas respuestas a la estimulación ovárica y una tasa de gestación más baja (165-167).

Esta patología viene desarrollada previamente en el punto 4.3 de la Introducción donde también se habla de la patogénesis.

El tratamiento de la subfertilidad en las pacientes con endometriosis se consigue identificando y tratando las causas reversibles de infertilidad seguido de la aplicación de varias terapias: resección quirúrgica de la endometriosis, inducción de la ovulación más inseminación intrauterina, y técnicas de reproducción asistida. Lo razonable es seguir un abordaje paso a paso excepto si existen múltiples factores de infertilidad asociados ya que en esta situación no tienen sentido las prácticas conservadoras, estando recomendado ir directamente a técnicas de FIV.

El diagnóstico de endometriosis en el presente estudio se realiza por anatomía patológica o por imagen ecográfica altamente sugestiva de ella.

- Factor masculino: incluimos en este grupo, todas las alteraciones descritas en el espermograma según los nuevos parámetros establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Los valores de referencia para la clasificación del espermograma vienen dados por los publicados por esta organización en 2010 en “Laboratory Manual for the examination and processing of human semen” (quinta edición), disponible en la red (168). La principal diferencia de este Manual con respecto a los anteriores y otros de su tipo es que, por primera vez, los valores que se proponen han sido obtenidos de varones cuya pareja ha logrado el embarazo durante los últimos 12 meses, por lo que son considerados “fértil”. Se cambia también el concepto de “valor de referencia” por el de “límite de referencia inferior” (LRI, al percentil cinco). Este límite separa donde se concentra más del 95% de la población fértil, o sea por arriba del LRI está el 95% de los pacientes

fértiles. La OMS subraya que estos valores son sólo una guía. Se adjuntan los límites de referencia inferior descritos por la OMS del apartado a) al k):

- a) Licuefacción: Una muestra considerada normal se licua dentro de los 60 minutos de la eyaculación a temperatura ambiente, aunque esto suele ocurrir dentro de los primeros 15 minutos.
- b) Volumen: Una muestra tomada como normal tiene un volumen  $\geq 1,5$  ml (1,4-1,7ml).
- c) pH: el pH de una muestra seminal debe ser  $\geq 7.2$ . Alteraciones en el pH nos indican una alteración a nivel de próstata o vesículas seminales.
- d) Viabilidad espermática: El test de vitalidad espermática nos indica la proporción de espermatozoides vivos que hay en el eyaculado. Esta debe ser  $\geq 58\%$  (55-63%).
- e) Leucocitos: Una muestra considerada normal no debería contener más de 1 millón de leucocitos/ml, este dato se mantiene idéntico a lo publicado por la OMS en 1999.
- f) Concentración espermática: Es el número de espermatozoides por mililitro de muestra seminal. Debe ser  $\geq 15$  millones/ml (12-15 millones por mililitro).
- g) Concentración total: establecida en 39 millones (33-46 millones).
- h) Motilidad espermática: existen dos determinaciones a nivel de motilidad, la motilidad total que es la suma de la motilidad de espermatozoides progresivos + no progresivos que debe ser igual o superior al 40% (38-42%); y la motilidad progresiva establecida en un 32% (31-34%). Por tanto, la motilidad se clasifica en tres categorías:
  - a. Espermatozoides de movilidad progresiva
  - b. Espermatozoides de movilidad no progresiva
  - c. Espermatozoides inmóviles
- i) Morfología: evalúa las características morfológicas de los espermatozoides en el eyaculado. Una buena morfología espermática es necesaria para que el espermatozoide pueda tener

una buena movilidad y sea capaz de fecundar el ovocito. Se considera normal un valor mayor o igual al 4% de formas normales.

- j) MAR test: MAR, del inglés, *mixed antiglobulin reaction*. Se trata de un test directo para determinar la existencia de anticuerpos, sobre todo Ig A e Ig G, en los espermatozoides. Esta prueba se realiza con esperma en fresco. La existencia de anticuerpos puede ser la causante de aglutinación entre los espermatozoides. Se considera normal al realizar este test encontrar menos del 50% de espermatozoides unidos a estas partículas.
- k) Inmunobead test: también es un test directo para determinar la existencia de anticuerpos. Se usa con espermatozoides lavados. Se considera normal al realizar este test encontrar menos del 50% de espermatozoides unidos a partículas.
- l) Examen bioquímico: La Fructosa es un marcador de la capacidad secretora de las vesículas seminales mientras que el Zinc es un marcador de la capacidad secretora de la próstata. El buen funcionamiento de estas dos glándulas secretoras es muy importante para la maduración de los espermatozoides. La neutral alfa-glucosidasa evalúa la capacidad secretora del epidídimo. Existen dos isoformas de alfa-glucosidasa, la más abundante es la neutral que se origina exclusivamente en el epidídimo y la más escasa, la ácida, originada mayoritariamente en la próstata.

Límites de referencia inferiores (LRI) (percentil 5 y sus intervalos de confianza al 95%) para las características seminales, tomado del Manual publicado por la OMS en 2010 en el apéndice 1 (168):

<b>Parámetro</b>	<b>LRI</b>
Volumen seminal (ml)	1.5 (1.4-1.7)
Número total de espermatozoides (millones por eyaculado)	39 (33-46)
Concentración espermática (millones por ml)	15 (12-16)
Motilidad total (MP + MNP, en %)	40 (38-42)

Motilidad progresiva (MP, %)	32 (31-34)
Vitalidad (espermatozoides vivos, %)	58 (55-63)
Morfología espermática (formas normales, %)	4 (3.0-4.0)

Otros valores umbrales consensuados en el manual OMS 2010 son:

<b>Parámetro</b>	<b>LRI</b>
pH	$\geq 7.2$
Leucocitos peroxidasa positivos (millones por mililitro)	$< 1.0$
MAR test (espermatozoides móviles con partículas bound, %)	$< 50$
Inmunobead test (espermatozoides móviles con bound beads, %)	$< 50$
Zinc seminal (micromoles por eyaculado)	$\geq 2.4$
Fructosa seminal (micromoles por eyaculado)	$\geq 13$
Glucosidasa neutral seminal (microunidades por eyaculado)	$\geq 20$

Otras variables a considerar que se podrían considerar, recogidas en el manual de la OMS pero no imprescindibles para el análisis:

- m) Aspecto: Una muestra normal tiene una apariencia homogénea gris-opalescente.
- n) Viscosidad: Una viscosidad elevada puede dificultar la movilidad de los espermatozoides.

Tras establecer los valores de normalidad, la OMS define la siguiente nomenclatura de variables del semen. Será ésta, la tomada en el estudio para definir el semen de la pareja:

- a) Normozoospermia: eyaculado normal según los valores de referencia.
- b) Azoospermia: ausencia de espermatozoides en el eyaculado.
- c) Oligozoospermia: concentración de espermatozoides menor al valor de referencia.

- d)Astenozoospermia: motilidad inferior al valor de referencia.
- e)Necrozoospermia: disminución de las formas vivas según el valor de referencia.
- f)Aspermia: no semen (ausencia o eyaculación retrógrada).
- g)Hipospermia: volumen de eyaculado inferior al valor normal, por debajo de 1,5 mililitros.
- h)Teratozoospermia: el número de espermatozoides morfológicamente normales es inferior al 4%.
- i)Criptozoospermia: ausencia de espermatozoides en muestra en fresco pero visibles tras la centrifugación.
- j)Hematospermia/hematozoospermia: existencia de eritrocitos en el eyaculado.
- k)Existe también la combinación de una o varias anormalidades en el esperma o en los espermatozoides.

- Fallo ovárico oculto y fallo ovárico precoz (FO): son estadios diferentes de lo que en la literatura actual se denomina insuficiencia ovárica primaria y que se define como el desarrollo de un hipogonadismo hipergonadotrópico antes de los 40 años de edad en mujeres con un cariotipo normal (169). El fallo ovárico precoz sería un estadio clínico establecido de la insuficiencia ovárica primaria, en mujeres de las mismas características pero hasta los 45 años.

La insuficiencia ovárica primaria es la principal causa de esterilidad en España. Es sabido que la cantidad y calidad de los ovocitos existentes está estrechamente relacionada entre sí y con la edad de las pacientes (170). Los mejores ovocitos son reclutados en los primeros años reproductivos. Esta insuficiencia ovárica se caracteriza por cambios en la función menstrual, elevación en suero de las gonadotropinas y descenso de la concentración de estradiol sérico. Estas pacientes pueden asociar síntomas secundarios a la deficiencia de estrógenos como sofocos o sequedad vaginal. Aunque, debido a que se produce una función ovárica intermitente en aproximadamente el 50-75% de las mujeres con

insuficiencia ovárica primaria, la ausencia de estos síntomas no debe desviarnos de considerar esta opción diagnóstica en pacientes con irregularidades menstruales (171-173). El diagnóstico viene dado por las determinaciones hormonales que varían en función de cada laboratorio y la evaluación de la reserva ovárica ecográficamente. Existen centros que tienen en cuenta también la determinación de hormona antimülleriana y la reserva de folículos antrales medido por ecografía vía vaginal. Adjunto un par de pinceladas (170):

a) Hormona antimülleriana (HAM): anteriormente se ha hablado de ella, recordar que se produce en las células de la granulosa y tiene un papel fundamental en la diferenciación sexual (inhibición y regresión de conductos de Müller en el feto masculino). Se expresa por los folículos preantrales (menores de 8mm) y los antrales. Sus niveles reflejan la reserva de folículos primordiales y existen estudios que lo consideran el mejor marcador de función ovárica (174). En mujeres adultas, sus niveles descienden progresivamente y en la menopausia es indetectable (175,176). La HAM aparece como un indicador directo, precoz y reproducible del declive de la función ovárica. Jugando un papel importante en la identificación de una baja reserva ovárica en mujeres con cáncer (177) o mujeres sometidas a un daño quirúrgico o radioterápico en el ovario. En aquellas parejas que planean someterse a una técnica FIV, los niveles de HAM se correlacionan con el número de ovocitos obtenidos tras la estimulación, y es el mejor biomarcador para predecir la baja o alta respuesta ovárica (178-181). A pesar de estos resultados, su capacidad diagnóstica para predecir nacimientos vivos es baja y por ello, no se recomienda su uso para excluir a las parejas de una técnica FIV o ICSI (182). No existe un consenso en cuanto a cuál es el umbral que sugiere un potencial fértil reducido (176-178, 182-186). La interpretación de los valores de HAM son ensayo-dependiente de cada laboratorio (187-189), no existen estándares internacionales. En general, un valor de HAM bien por encima del menor valor considerado normal sugiere una adecuada reserva ovárica. A medida que el valor desciende por debajo del valor mínimo considerado normal, la probabilidad de una reserva ovárica reducida se incrementa, aquellas pacientes con valores



muy bajos asocian menores probabilidades de gestación y bajas respuestas a las técnicas FIV (178,182). Existe una revisión que establece las siguientes guías (189):

- HAM <0.5 ng/ml predictor de una reserva ovárica reducida con menos de tres folículos en un ciclo FIV.
- HAM <1.0 ng/ml predice una reserva ovárica en la línea de base con una probabilidad limitada de recuperación de ovocitos.
- HAM >1.0 ng/ml pero <3.5 ng/ml sugiere una buena respuesta a la estimulación.
- HAM >3.5 ng/ml es predictor de una respuesta vigorosa a la estimulación ovárica, por lo tanto, debe realizarse con precaución intentado evitar un síndrome de hiperestimulación ovárica.

La HAM puede ser medida en cualquier momento del ciclo ya que tiene una mínima variabilidad inter e intraciclo, desde el crecimiento de los folículos preantrales que la expresan de manera continua, no cíclica como la FSH o el estradiol.

Por tanto, en este grupo se incluyen además de pacientes con fallo ovárico precoz, aquellas con alteraciones hormonales registradas en la analítica y definidas como: FSH>10-15UI/L, estradiol>75-80 pg/ml y un valor de hormona antimülleriana <1ng/ml. En el presente trabajo no se determina la concentración de la inhibina B.

b) Cuantificación de folículos antrales: el empleo de transductores de alta frecuencia (6,5-10 MHz) permite visualizarlos. Un número inferior a tres-seis folículos antrales en el día tercero sería un marcador de pronóstico pobre.

Estadios clínicos en el espectro de la insuficiencia ovárica primaria (169):

Estadio clínico	Nivel FSH sérico	Fertilidad	Menstruaciones
-----------------	------------------	------------	----------------

Normal	Normal	Normal	Regular
Oculto (FOO)	Normal	Reducida	Regular
Bioquímico	Elevada	Reducida	Regular
Establecido (FOP)	Elevada	Reducida	Irregular/ausente

Aproximadamente, el 75% de las mujeres con cariotipo 46XX e insuficiencia ovárica primaria, tienen en el ovario folículos de Graaf potencialmente funcionales. La evidencia histológica y endocrinológica apoya la conclusión de que se produce una luteinización folicular inadecuada siendo el mecanismo fisiopatológico más común que evita la ovulación y la gestación en estas mujeres (171,173).

A pesar de que existe la posibilidad de concebir en estas pacientes, las tasas de embarazo son muy bajas (191,192). Otras opciones incluyen la fecundación in vitro con donación de ovocitos y la adopción. Algunas mujeres son sometidas a inducciones de la ovulación, pero los datos que apoyan esta práctica son muy limitados. En estas pacientes puede existir desarrollo folicular con frecuencia pero la ovulación es infrecuente, con evidencia de luteinización en muchos casos (171,172).

Existen 2 etiologías dentro de la fisiopatología de la insuficiencia ovárica primaria (169):

- 1) La depleción folicular acelerada que engloba las causas genéticas, autoinmunes y medioambientales o tóxicas.
- 2) La estimulación folicular anómala producida por moduladores intraováricos, defectos en las enzimas esteroidogénicas o alteraciones en la función del receptor de gonadotropinas. Estando, pues, ante un hipogonadismo primario.

El fenómeno de depleción folicular se inicia en el comienzo del desarrollo ovárico y finaliza casi cinco años después de instaurarse la menopausia. La concentración de folículos primordiales de la corteza ovárica sufre una pérdida continua que se inicia en la edad fetal, cuando

las células germinales están llegando a la cresta genital. En el séptimo mes de embarazo, el feto mujer tiene aproximadamente siete millones de folículos primordiales, 600.000 a los seis meses de edad y la mitad en la pubertad. A partir de los 37 años, la pérdida es exponencial teniendo unos 25.000 folículos primordiales de media. La menopausia se instaaura cuando quedan unos 1.000 (170).

- Tuboperitoneal: las alteraciones tubáricas y las adhesiones o adherencias pélvicas evitan el transporte a lo largo de la trompa del ovocito y los espermatozoides. La etiología más frecuente de infertilidad por factor tubárico es la enfermedad pélvica inflamatoria. Otras patologías que pueden condicionar el correcto funcionamiento tubárico incluyen la endometriosis severa, adherencias generadas tras cirugías pélvicas o infecciones no tubáricas como apendicitis o enfermedad inflamatoria intestinal, tuberculosis o salpingitis ístmica nodosa. En aquellas mujeres con obstrucción distal de la trompa se puede desarrollar hidrosálpinx, patología que disminuye la tasa de éxito de los tratamientos de reproducción asistida, no solamente porque impide la migración del esperma sino también porque puede existir un flujo retrógrado del material contenido en la trompa hacia la cavidad endometrial y generar un ambiente hostil a la implantación de los embriones (193). Aquí se incluyen aquellas pacientes con alteraciones en el paso de contraste a nivel tubárico descrito por histerosalpingografía.

La técnica de fecundación in vitro (FIV) es un método demostrado en el tratamiento de esta entidad y tiene las siguientes ventajas y desventajas (193):

1) Ventajas:

- Buena tasa de éxito por ciclo.
- Menos invasivo que la cirugía tubárica.
- Puede salvar otros factores de subfertilidad.
- Lugar y extensión del daño tubárico no es importante para el

resultado de la técnica.

2) Desventajas:

- Elevado coste por cada ciclo, siendo necesarios en ocasiones varios ciclos.
- Necesidad de recurrir a técnicas de FIV cada vez que se desee una gestación.
- Necesidad de monitorización y de múltiples inyecciones.
- Aumento del riesgo de gestaciones múltiples.
- Aumento del riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica.
- Ligero aumento del riesgo absoluto de algunos resultados perinatales adversos frente a la concepción natural.

- Idiopática: pacientes y parejas de las mismas, con resultados de exploraciones físicas y complementarias normales. No se identifica una causa de infertilidad con lo que las estrategias de tratamiento en estas pacientes es empírico.

- Otros: en este grupo se incluyen aquellos diagnósticos que suponen por sí solos, una N tan reducida que no aportaría información, por lo que se agrupan aunque no tengan relación alguna. Suponen en el presente trabajo un 11,9% del total. Se incluyen los siguientes diagnósticos: enfermedades genéticas, mujer sola o pareja del mismo sexo sin ningún otro diagnóstico de los anteriormente expuestos, e hiperprolactinemia.

Las enfermedades genéticas suponen sólo dos pacientes que se someten a diagnóstico preimplantacional.

La hiperprolactinemia se define como la elevación de la prolactina sérica por encima de 15-20 ng/ml. Existen tres grados en función de la cifra sérica obtenida, a medida que ésta asciende, los síntomas son más severos. La hiperprolactinemia en mujeres premenopáusicas causa hipogonadismo con síntomas que incluyen oligomenorrea o amenorrea, infertilidad y con menor frecuencia, galactorrea (194,195).

4) Diagnóstico de la pareja: tomando los valores de referencia publicados por la Organización Mundial de la Salud en 2010 (168). Descritos anteriormente, en el apartado 3), cuarto guión sobre factor masculino.

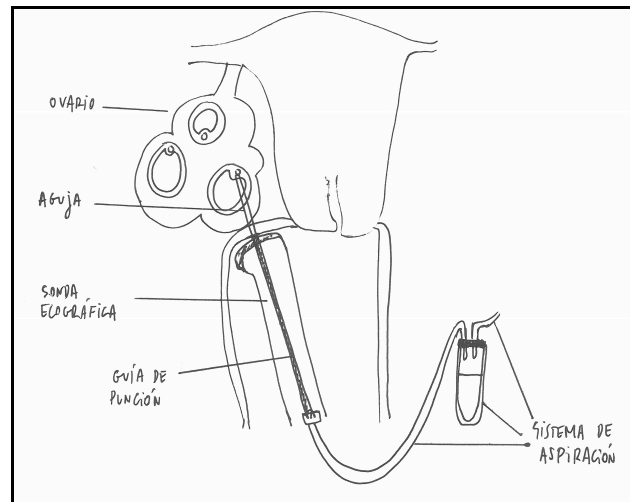
5) Proposición de un determinado tratamiento de reproducción asistida (170):

- Fecundación in vitro (FIV):

Es el procedimiento designado para tratar la infertilidad y obtener como resultado directo una gestación. Las indicaciones de este tratamiento son: factor masculino, obstrucción tuboperitoneal, disminución de la reserva ovárica, esterilidad idiopática, endometriosis, esterilidad multifactorial, fallo sistemático de otras técnicas o medicaciones y alteraciones genéticas subsidiarias de diagnóstico preimplantacional.

En la actualidad, existe concienciación para la realización de una estimulación ovárica controlada disminuyendo los casos de síndrome de hiperestimulación ovárica.

En general, los ovarios son estimulados con una combinación de medicaciones y posteriormente, tras una estimulación ovárica individualizada y la visualización de uno o más folículos adecuados (de 20 mm), se procede a la administración de un fármaco que induzca la ovulación. Tras esto, no más allá de 34-36 horas después de esta administración, se lleva a cabo la punción-aspiración ovocitaria vía vaginal ecoguiada en quirófano y bajo condiciones de asepsia adecuadas y, tras haber pautado Azitromicina un gramo dosis única, vía oral, previamente a la entrada a quirófano esa mañana.



*Reproducción gráfica de punción y aspiración ovocitaria.*

Seguidamente, se procede al trabajo en el laboratorio de embriología donde se inseminarán los ovocitos recuperados con el semen de la pareja o donante, generándose los embriones a transferir dentro de la cavidad uterina. Las horas de incubación óptimas del espermatozoides y los ovocitos, en nuestro estudio, son 20-21 horas en caso de técnica FIV, momento en el que se comprueba la existencia de fecundación mediante la visualización de los pronúcleos masculino y femenino (196). La transferencia de embriones es una técnica sencilla con unos factores destacados a tener en cuenta como por ejemplo: evitar que haya sangre en el catéter de transferencia, evitar tocar el fondo uterino con la cánula, no usar garfio cervical,... Previo a la transferencia se valora ecográficamente vía vaginal la posición del útero, la relación del útero y cuello uterino, la longitud uterina y el grosor del endometrio y el grado de llenado vesical. En este estudio, la transferencia de embriones se ha realizado bajo control ecográfico abdominal con vejiga medio llena y empleando un transductor con sonda abdominal de 2,5-5 MHz. Esta vigilancia se realiza desde el paso por el orificio cervical interno hasta la visualización de la “doble burbuja” que producen el aire y medio introducidos. La monitorización con ultrasonidos permite usar catéteres blandos, ver en tiempo real, localizar el sitio donde se liberan los embriones, evitar tocar el fondo uterino, saber cuando se ha sobrepasado el orificio cervical interno en cuellos largos y ver la dirección de la guía dentro de la

cavidad. El depósito de los embriones se realiza a un centímetro o centímetro y medio del fondo uterino.

Tras la transferencia de embriones o después de la punción-aspiración de ovocitos para optimizar la receptividad endometrial es una práctica común la administración de suplementos progesterona en la fase lútea (197,198). La paciente puede reiniciar su actividad diaria normal. Ninguna restricción en cuanto a actividad o dieta ha mostrado impacto sobre el éxito en la implantación embrionaria o la concepción. A pesar de esto, la mayoría de centros recomienda reposo relativo y disminución de la actividad física diaria tras la transferencia de embriones.

- Fecundación in vitro – Inyección intracitoplasmática de espermatozoides (FIV-ICSI): pauta indicada en aquellas pacientes que inician un tratamiento de fecundación in vitro con posterior fallo de la técnica o diagnóstico de infertilidad por factor masculino severo que requieren el uso de micromanipulación e inyección intracitoplasmática de espermatozoides (199). Las subsidiarias de ICSI directo son, por tanto, por ejemplo, oligoastenoteratozoospermias severas, azoospermia secretora o pacientes con ligadura de deferentes. La técnica ICSI consiste en la manipulación del ovocito y el espermatozoide. Se trata de inyectar directamente un solo espermatozoide dentro del ooplasma del ovocito maduro, cruzando la zona pelúcida y el oolema. El acceso a FIV-ICSI ha resultado en tasas de gestación en parejas con factor masculino severo comparables a aquellas sin factor masculino de esterilidad (200). En parejas sin factor masculino de infertilidad, los tratamientos FIV-ICSI no ofrecen ningún tipo de ventaja en comparación con los tratamientos solo FIV (201,202). Se publicó un estudio retrospectivo en el que se reporta que el uso de ciclos ICSI en parejas sin factor masculino de esterilidad (n=317.996) se asociaba a tasas más bajas de implantación (23 versus 25%) y de nacimientos vivos (36.5 versus 39.2%) cuando se comparó con el convencional FIV (203). Así pues, de nuevo, la técnica ICSI debe reservarse para aquellos con factor masculino severo de infertilidad o fallos de FIV previos. La capacidad de esta técnica de conseguir que casi cualquier tipo de espermatozoide fecunde un ovocito ha hecho de ella el

tratamiento más exitoso para la infertilidad por factor masculino.

Previo a la técnica se hace un análisis de semen, morfología del mismo y consulta con Urología.

La indicación de la técnica ICSI es el tratamiento de la infertilidad por factor masculino pero también puede ser útil en: fallos de técnicas FIV previas; situaciones en las que haya que hacer un test preimplantacional de los embriones; cuando existen ovocitos criopreservados o cuando se realiza maduración in vitro de los ovocitos (204). Esta técnica también se usa en varones con muestras de semen en el límite de los parámetros normales y en determinados tipos de infertilidad femenina como anomalías en la morfología de los ovocitos o de la zona pelúcida (205). A pesar de esto, tanto la Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM) como la Society for Assisted Reproductive Technology (SART) concluyen que existe evidencia que no apoya el uso de ICSI como método de rutina en FIV para mejorar las tasas de gestación clínica en parejas con diagnóstico de infertilidad idiopática, baja respuesta ovocitaria o edad materna avanzada (204). Aún así, las últimas revisiones publicadas hacen hincapié en la necesidad de más estudios al respecto (206).

La recogida de esperma en estos pacientes es de semen eyaculado. La obtención quirúrgica de espermatozoides de los testículos o del tracto reproductor, en combinación con la técnica ICSI, es un tratamiento efectivo para los hombres con azoospermia obstructiva y no obstructiva, disfunción eyaculatoria o complicaciones tras tratamiento de cáncer (207). En la actualidad, no existe evidencia suficiente para recomendar una u otra técnica de obtención de semen (208). En términos de obtención de semen en cuanto a tasas de fecundación, gestación y nacimientos vivos, los datos son equivalentes para la obtención vía testicular frente a la epididímicia en hombres con azoospermia obstructiva (209). A pesar de esto, la mayoría de centros estadounidenses prefieren la aspiración a través del epidídimo, cuando es posible, por un menor riesgo de complicaciones (210). La técnica ICSI requiere instrumentos sofisticados y un embriólogo experimentado (211). Los procedimientos llevados a cabo deben proteger a los gametos de



variaciones o fluctuaciones del pH y la temperatura ya que podrían deshacer los husos y contribuir a una distribución anormal de los cromosomas (212).

- Donación de ovocitos: dentro de la donación de gametos, es la donación de ovocitos, células germinales femeninas. Es una variante de técnica FIV pero el gameto femenino procede de donación. Esta técnica está indicada en mujeres sin función ovárica constatada (menopausia, insuficiencia ovárica primaria/oculta) o mujeres con función ovárica pero portadoras de enfermedades genéticas/cromosómicas o con fallos repetidos de FIV o FIV con transferencia de embriones. El primer caso de gestación descrito tras una ovodonación fue en 1983 en una mujer que tenía ovulaciones pero era infértil (213). Esta gestación finalizó en un aborto espontáneo. Cuatro meses después, las primeras gestaciones con éxito tras donación de ovocitos fueron descritas en 2 mujeres, ambas, de nuevo, con secreción hormonal ovárica normal y, por tanto, endometrios normales (214). Poco después, se consiguió una gestación en una mujer con un fallo ovárico que requirió administración exógena de hormonas para preparar el endometrio (215). La administración de estrógenos y progestágenos en esta paciente, imitó un ciclo natural previo a la concepción, además, este aporte, se mantuvo durante el primer trimestre de gestación para ayudar a su desarrollo.

Con el paso del tiempo, esta técnica se ha ido perfeccionando, mejorando su eficacia (216-219). Las mejoras incluyen:

- 1) Obtención de ovocitos ecoguiada.
- 2) Administración de agonistas y antagonistas de las gonadotropinas en la donante y en la receptora. A fin de sincronizar los ciclos.
- 3) Reclutamiento de donantes jóvenes para aumentar la calidad y cantidad de ovocitos obtenidos.
- 4) Técnicas mejoradas de criopreservación, lo que permite, múltiples transferencias tras una única donación de ovocitos.

En el presente estudio, existe un protocolo seguido para la selección de

donantes de ovocitos tras la firma del consentimiento informado. La selección de las mismas es confidencial y anónima, garantizando la máxima similitud física e inmunológica. Las donantes deben tener al menos 18 años cumplidos, siendo el límite superior de edad admitido 35 años. Se realiza una evaluación exhaustiva física y complementaria a fin de descartar situaciones de riesgo.

Las tasas de concepción con esta técnica son altas. Un estudio realizado en los años noventa con 500 ciclos de donación de ovocitos demostró que más de la mitad de la receptoras consiguió una gestación viable tras la tercera transferencia embrionaria a pesar de la edad o el diagnóstico de infertilidad (220). En la actualidad, en Estados Unidos, tienen tasas de nacidos vivos con esta técnica, entre el 50-60% por transferencia embrionaria, pudiendo asumir que el éxito podría obtenerse en un 75-90% de las pacientes si se sometieran a múltiples ciclos (221).

- Otras técnicas de reproducción que son variantes de las previas como (170):
  - a. La donación de semen, que no se ha tratado como un tipo aislado de técnica, se ha agrupado dentro de la técnica FIV. Cualquier semen en un tratamiento de fertilidad es capacitado. La capacitación es la centrifugación del semen en diferentes gradientes de densidad, de esta manera, diferenciamos los espermatozoides en función de la movilidad y se separan del plasma seminal. Una vez finalizada la doble centrifugación se recupera el sedimento denominado pellet, se lava y se resuspende en un medio de cultivo para poder contar el capacitado en una cámara específica llamada Markler. Posteriormente, se prepara la dilución con tendencia a una concentración de espermatozoides móviles lo más baja posible para evitar una fecundación anómala. Esto se consigue a través de una fórmula que nos calcula el volumen de semen

capacitado que hay que tomar para que en el volumen final haya la concentración de inseminación deseada.

$$V \text{ semen} = V \text{ final} \times [\text{Inseminación}] / [\text{Semen}]$$

V semen: volumen de semen capacitado que hay que tomar para que en el volumen final haya la concentración de inseminación deseada.

V final: volumen de la dilución considerando que por cada ovocito necesitamos una gota de 20 microlitros.

[Inseminación]:  $500.000 - 1 \times 10^6$  espermatozoides móviles progresivos/ml. Concentración deseada.

[Semen]: espermatozoides móviles progresivos/ml en la muestra capacitada.

Tras la dilución se vuelve a la cámara Markler para comprobar que tiene la concentración de inseminación deseada pudiendo corregir el exceso o la falta de espermatozoides, diluyendo o concentrando, respectivamente.

- b. Técnicas que incluyen criobiología como la transferencia de embriones congelados: en la mayoría de los ciclos FIV quedan embriones restantes que pasan por este procedimiento. Los ciclos de criotransferencia, sobre todo, si se realizan con blastocistos, consiguen una tasa de embarazo clínico evolutivo en torno al 30%. Las técnicas que requieren congelación se han considerado en el presente trabajo dentro del grupo otros y sólo se ha incluido un ciclo de embriones congelados.
- c. El diagnóstico gestacional preimplantacional: las parejas con alteraciones genéticas están expuestas a riesgos reproductivos y en el pasado sólo tenían las siguientes

alternativas: diagnóstico prenatal seguido de interrupción del embarazo en caso de feto afecto, donación de gametos, adopción o no tener hijos. En la actualidad, gracias al diagnóstico preimplantacional se reduce el riesgo de transmisión de defectos genéticos, permitiendo el nacimiento de hijos sanos no portadores. Esta técnica sigue las bases de la ICSI, cuando el cigoto alcanza 8 células, día +3, es biopsiado. Las biopsias se han obtenido: del primer o segundo corpúsculo polar, de una blastómera del embrión en día +3 o del embrión en estadio blastocisto. El material obtenido es estudiado para determinar su contenido genético por: amplificación de secuencias específicas mediante reacción de la cadena de polimerasa; hibridación in situ con fluorescencia o amplificación del genoma total mediante hibridación genómica comparativa. Las indicaciones de esta técnica son cada vez más frecuentes, está permitido en portadores de reorganizaciones cromosómicas estructurales, portadores de enfermedades ligadas al cromosoma X y portadores de enfermedades monogénicas. Las tasas de gestación referidas a enfermedades monogénicas son del 25% según los datos publicados por la ESHRE en 2002. Este tipo de técnica se agrupa dentro del grupo otros y se han incluido 3 ciclos.

6) Posición uterina (222):

El útero se encuentra centrado en la pelvis normal en una mujer no gestante, con intestino y vejiga vacíos, siendo el istmo uterino el punto más fijo y el centro de los ejes de movimiento. El eje del cuello uterino forma con el eje de la vagina un ángulo abierto hacia delante de unos 90-100 grados, se trata del ángulo de anteversión. A su vez, el eje del cuerpo uterino forma con el eje del cuello un ángulo abierto hacia delante de unos 100-120 grados, denominándose ángulo de

anteflexión.

Por tanto, el útero es pues *anteverso-anteflexo*, situado en el eje medio de la pelvis. Esta posición se mantiene gracias a diversas estructuras de sostén:

- El ligamento ancho: se trata de una doble hoja de peritoneo parietal que recubre al útero. En su base, a nivel de cérvix y vagina y hacia la pared pélvica, recibe el nombre de ligamentos cardinales o de Mackenrodt.
- Los ligamentos redondos discurren entre las dos hojas del ligamento ancho, se originan por debajo de la inserción de la trompa y se insertan en la cara interna de los labios mayores y Monte de Venus a través del conducto inguinal.
- Ligamentos útero-sacos, desde la superficie lateral del cérvix se dirigen hacia el periostio sacro, segunda y tercera vértebra, donde se insertan. Se trata de una estructura fibromuscular.

Existen variaciones de la normalidad uterina, desviaciones laterales, hacia la derecha o la izquierda, sin mayor trascendencia. Por ello, estas desviaciones no se consideran para el estudio estadístico.

También se pueden considerar variaciones de la normalidad las desviaciones anteriores como son la anteversión pura sin anteflexión, sin significación patológica.

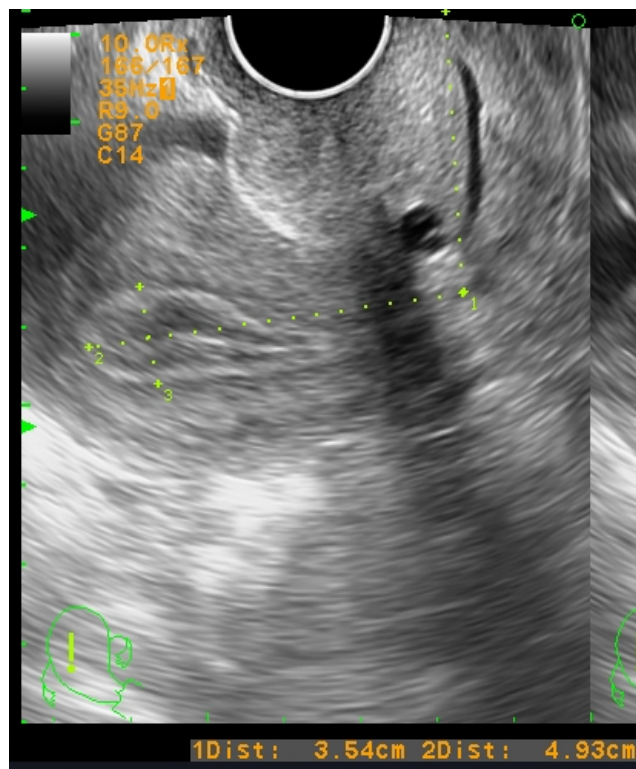
Por último destacan las retrodesviaciones, suponen el 20% de las desviaciones uterinas, con una importancia clínica prácticamente nula. Existen grados en función del ángulo o inclinación con respecto al cuello del útero. Pueden ser primarias o secundarias a tumoraciones u otra patología (miomas, endometriosis, adherencias...). La inmensa mayoría son asintomáticas. Ocasionalmente pueden asociarse a dolor en forma de dismenorrea o algias intermenstruales, lo que se presume asociado a cuadros de congestión pélvica. Aún así, antes de achacar cualquier forma de dolor a una retrodesviación hay que descartar cualquier otro

origen. A veces, dan dispareunia en forma de coitalgia residual que puede manifestarse exclusivamente en determinadas posiciones. Muy rara vez se asocian síntomas de irritación vesical o rectal.

Las desviaciones anteriores, laterales o posteriores pueden ser constitucionales o adquiridas. Las adquiridas secundarias a miomas, endometriosis, postquirúrgicas,...

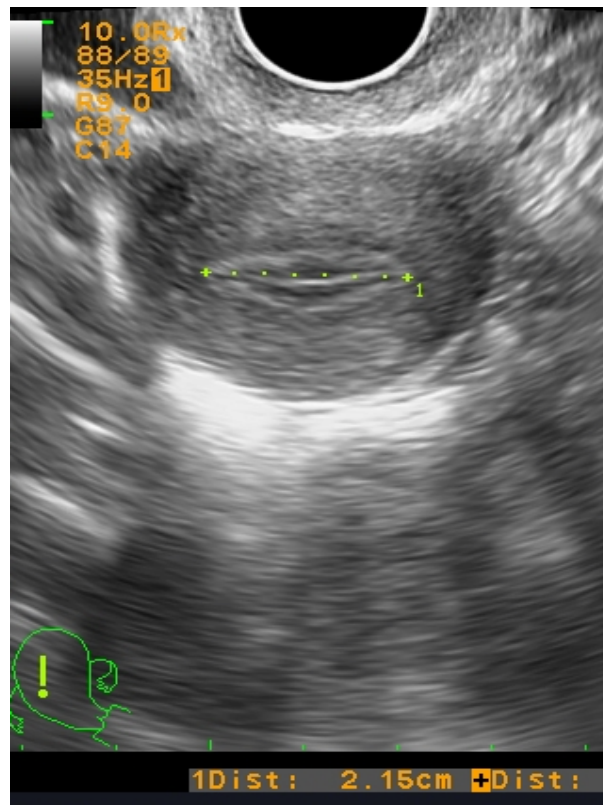
7) Histerometría: medición realizada en la primera visita cuando se efectúa la exploración ginecológica con la sonda del ecógrafo para vía vaginal.

Se trata de la medición de la distancia, en centímetros, que existe desde el orificio cervical externo al límite fúndico de la cavidad endometrial, en un corte longitudinal medio del útero. En una paciente en posición ginecológica con la vejiga vacía. Esta medición difiere de la definición clásica de histerometría utilizada en ginecología general que incluye el miometrio uterino. Aquí el límite tomado es el fondo del endometrio al considerarlo lugar clave en la transferencia embrionaria.



*Medición de la histerometría, es la suma de distancia 1 y 2.*

- 8) Diámetro entre ambos ostium: medición realizada en la primera visita cuando se efectúa la exploración ginecológica con la sonda del ecógrafo para vía vaginal. Consiste en la distancia en centímetros de un ostium a otro en un corte transversal máximo a nivel de fondo uterino.

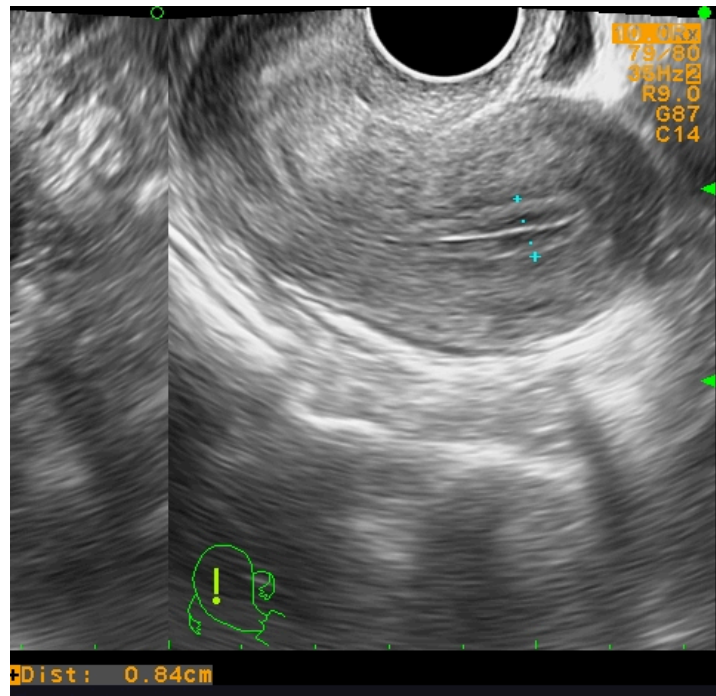


*Medición del DIO*

- 9) Reserva ovárica determinada por ecografía: consiste en la contabilización de los folículos antrales en la primera fase del ciclo, entre el segundo y cuarto día. En un corte transversal a nivel de los anexos, recorriendo todo su espesor en sentido anteroposterior. Se obtienen los siguientes grupos:

- Reserva baja: menos de cinco folículos antrales en ambos ovarios.
- Reserva normal: entre cinco y diez folículos.
- Reserva alta: más de diez folículos.
- Tipo SOP (síndrome de ovario políquistico): imagen clásica de ovario con 9-12 folículos menores de 10 mm dispuestos en la periferia del ovario.

- 10) Grosor endometrial: medición ecográfica vía vaginal de la distancia máxima de endometrio medida en un corte longitudinal del útero en milímetros. La medición se hará el día del procedimiento de transferencia, por norma entre el día 12 de ciclo hasta la menstruación, período en el que el endometrio se mantiene más estable, no modifica prácticamente su grosor.



*Medición del grosor endometrial*

- 11) Médico encargado de la transferencia: en este estudio participaron cinco médicos encargados de la totalidad de los ciclos. Los cinco médicos formados en el Servicio de Fertilidad del Hospital Clínico Universitario de Valencia. Todos los médicos realizan el mismo protocolo de transferencia.
- 12) Biólogo encargado del ciclo: tan sólo dos biólogos encargados de la totalidad de los ciclos presentados en este estudio. Especializados en el Servicio de Fertilidad Hospital Clínico Universitario de Valencia. Todos los biólogos siguen el mismo protocolo de actuación en el laboratorio.
- 13) Tipo de catéter utilizado en la transferencia: los catéteres se dividen en (170):
- Blandos/suaves: Cook, Wallace.



- Duros/rígidos: TDT, Frydman, Tomcat, Tefcat, Rocket, Towako, Labotec.
- Metálicos.

Rutinariamente y por la visualización ecográfica se utiliza el catéter tipo Labotec, es de plástico rígido, tiene medición en centímetros adaptable a las mediciones uterinas y un ligero engrosamiento en la punta que permite su mejor visión ecográficamente. No lleva guía. Si se encuentran dificultades en el canal pueden emplearse el Frydman o el TDT, más rígidos. Estos disponen de una guía. En aquellos casos de máxima complejidad se emplean catéteres metálicos o también el Tomcat o Tefcat rígidos, pero pueden lesionar el endometrio o producir hemorragias. Existe un metaanálisis comparando los blandos con los rígidos encontrando un aumento significativo de gestaciones si se emplean los primeros (223). Este estudio no incluye el catéter Labotec. El único inconveniente de los catéteres blandos lo plantean las dificultades a nivel del ángulo entre el cuello del útero y la cavidad.

Tras la transferencia embrionaria debe revisarse la guía bajo microscopio para confirmar ausencia de embriones por mala técnica o capilaridad. El volumen de medio de transferencia embrionaria, incluyendo el aire situado delante de los embriones, debe ser el mínimo posible (menor de 60 microlitros).

En el presente estudio, el catéter más utilizado, en un 92,8% de las transferencias ha sido Labotec. Debido a las diferencias de uso extremas no es posible establecer relación con la tasa de gestación.

14) Test de gestación tras la transferencia: realización de test de gestación en la primera orina del día con una sensibilidad de 25 mUI/ml de fracción beta de hormona coriónica humana. Se realiza a los 14 días de la transferencia.

15) Evolución de la gestación en caso de test positivo: la gestación puede ser

evolutiva o no.

Diagnosticamos una gestación por la elevación de la fracción beta de hormona coriónica humana ( $\beta$ HCG) tras la transferencia. Se considera que la implantación no ocurre hasta siete días después, los niveles de la hormona pueden detectarse uno o dos días más tarde. Aunque es posible que se produzca una implantación tardía con lo que el test no se hace antes de los doce días. Se realizan determinaciones seriadas de la hormona para confirmar que el aumento es normal y concuerda con el desarrollo de una gestación intrauterina. Si el test de gestación es positivo, se cita para la realización de la ecografía a las 6 semanas de edad gestacional. La paciente, tras la confirmación, se remite a su tocólogo manteniendo el contacto hasta finalizar el primer trimestre. En algunas de ellas, se conoce el desenlace final de la gestación. Un nivel de hormona negativo a los 14 días de la transferencia es un potente indicador de fallo de la técnica. Se indica a la paciente que cese la suplementación de la fase lútea y lo más frecuente es que de uno a tres días después tenga la menstruación. Si no es así, se debe evaluar de manera general el estado hormonal de la paciente y tener en cuenta que en muy raras ocasiones las gestaciones ectópicas cursan con aparición de  $\beta$ HCG en sangre de manera muy tardía.

a) Dentro de las gestaciones no evolutivas, se diferencia entre aborto bioquímico, aborto de primer trimestre o gestación ectópica. El método diagnóstico por excelencia es la ecografía vía vaginal. Cuando una mujer gestante cursa con dolor y/o sangrado vaginal y se realiza una ecografía sin hallazgos, el diagnóstico diferencial que se plantea es el de una gestación dentro del útero normal pero de menor tiempo, una gestación intrauterina no viable o una gestación ectópica. Entre un 15-26% de las mujeres con una gestación ectópica tendrá una ecografía inicial normal. La determinación de  $\beta$ HCG puede orientar en el diagnóstico, existe un umbral de concentración entre 1.000 y 3.510 mUI/ml en función de la bibliografía consultada (224), con una probabilidad del 99% de predicción de visualización de saco gestacional, con este último valor.

- Aborto bioquímico: definido como aquella situación en la que la

paciente obtiene un resultado de test de gestación en sangre u orina positivo sin llegar a visualizar gestación ecográficamente. Tras lo cual, se produce un descenso de  $\beta$ HCG hasta negativizarse.

- Aborto de primer trimestre: consiste en la expulsión de la gestación en el primer trimestre. El aborto espontáneo es la complicación más común en la gestación temprana (225). La frecuencia disminuye con el aumento de la edad gestacional. La incidencia de abortos espontáneos en gestaciones clínicamente reconocidas hasta la semana 20, es del 8 al 20%. Aún así, la incidencia en aquellas mujeres con un hijo previo es mucho más baja, del 5% (130,226). El riesgo absoluto de aborto espontáneo tras las 15 semanas de gestación es bajo, sobre el 0,6%, para fetos normales estructural y cromosómicamente, pero varía en función de la edad materna y la etnia (227). La pérdida de gestaciones subclínicas o no llegadas a reconocer, es incluso mayor, llegando a alcanzar entre el 13 al 26% de todos los embarazos (130,226,228). La etiología más frecuente del aborto espontáneo son las anomalías cromosómicas en el embrión o la exposición a teratógenos. Con frecuencia es difícil determinar la causa del aborto. En un tercio de las que se dan en semana 8 o antes, no se llega a visualizar embrión ni vesícula vitelina dentro del saco gestacional. En los dos tercios restantes en los que se evidencia el embrión, aproximadamente el 50% presenta anormalidades, dismorfias, desarrollos anómalos o están demasiado macerados para ser examinados (229). Esta entidad se presenta clínicamente como un sangrado vaginal o un dolor pélvico o incluso, como diagnóstico incidental al realizar una ecografía pélvica, en una paciente asintomática (230). El diagnóstico se basa en los hallazgos ecográficos pero se debe ser cauto intentando evitar terminar una gestación evolutiva. El manejo expectante durante un corto periodo de tiempo permite estar seguro en el diagnóstico asumiendo menos riesgos (231). Los criterios ecográficos diagnósticos de un aborto espontáneo son: saco gestacional mayor o igual a 25mm de diámetro máximo que no contiene vesícula vitelina o embrión y/o un embrión

con una longitud céfalo-nalga (LCN) mayor o igual a 7mm sin actividad cardíaca (232-234). Si el saco gestacional o el embrión son de menores dimensiones que las mencionadas se debe realizar una nueva ecografía en una o dos semanas. En aquellas gestaciones que no se cumplían los criterios expuestos, en 2013, la Sociedad de Radiólogos en Ecografía (Society of Radiologists in Ultrasound; SRU) añadió unos límites de tiempo para la reevaluación de la existencia de latido cardíaco embrionario vía ecográfica, aconsejando la repetición de la misma, a las 2 semanas o por encima de ellas en aquellas ecografías en las que se evidenciaba saco gestacional sin vesícula vitelina y/o una nueva valoración ecográfica a los once días o más en aquellas con saco gestacional siendo visible la vesícula vitelina (231). No existe un límite de tiempo para la repetición de la ecografía en aquellas gestaciones con embrión con LCN menor de 7 mm sin latido visible.

En el estudio se cita a la paciente a los catorce días tras la transferencia para la determinación de gestación en orina. Si la paciente presenta dolor o sangrado vaginal, se hace la determinación en sangre de  $\beta$ HCG. A los 7-10 días de la prueba positiva se cita para la realización de la ecografía.

- Gestación ectópica: se trata de una gestación fuera de la cavidad uterina, el 98% de las mismas, se dan a nivel de la trompa de Falopio (235), aunque existen otras localizaciones: cervical, intersticial o cornual, en la cicatriz de la histerorrafia, intramural, ovárica o abdominal. Además, en raras ocasiones, una gestación múltiple puede ser heterotópica, incluyendo gestación intra y extrauterina. El diagnóstico de este tipo de gestación se lleva a cabo con la clínica, la determinación de  $\beta$ HCG y los hallazgos ecográficos vía vaginal. La clínica más frecuente de esta patología es sangrado vaginal asociado o no, a dolor abdominal (236). En ocasiones, puede cursar de manera asintomática. Las molestias gestacionales iniciales pueden estar presentes en la gestación ectópica asociadas a las anteriores como: náuseas, mayor frecuencia urinaria, sensibilidad mamaria,... Aunque

más probablemente estos síntomas serán menores debido a que las concentraciones de  $\beta$ HCG, progesterona y estradiol son menores en las gestaciones ectópicas que en las intrauterinas (237-239).

Basado en el riesgo que existe de ruptura de estas gestaciones, debemos tener presente este diagnóstico en cualquier mujer en edad reproductiva con sangrado vaginal y/o dolor abdominal que asocia lo siguiente: 1) está gestante, pero no tiene una confirmación de gestación intrauterina; 2) estado de gestación incierto, si la amenorrea es mayor de cuatro semanas y asocia actualmente, sangrado vaginal; 3) en casos más raros, una mujer que se presenta con inestabilidad hemodinámica y abdomen agudo que no se explica por otro diagnóstico. Los principales objetivos y pasos a seguir en una paciente en la que se sospecha una gestación ectópica son: confirmar que la paciente está embarazada; determinar la localización de la gestación; determinar si esa localización, donde se implanta la gestación, está rota o la paciente se encuentra hemodinámicamente estable y por último, realizar, las determinaciones necesarias para el posterior tratamiento. El diagnóstico se realiza basado en la clínica, la determinación seriada de  $\beta$ HCG y la ecografía vía vaginal. La determinación de  $\beta$ HCG depende de si los valores de la misma alcanzan o no la zona discriminatoria, definida por muchas instituciones como los valores entre 1.500-2.000 UI/L (240,241). La  $\beta$ HCG puede aumentar de manera no normal y estar por debajo de la zona discriminatoria, forzando a diagnosticar la gestación en función del patrón de ascenso de la hormona o, en cambio, la hormona puede estar por encima de la zona discriminatoria, llevando a realizar el diagnóstico en función de los hallazgos ecográficos (242).

b) Gestación evolutiva: aquellas pacientes con gestación intrauterina que supera el primer trimestre.

16) Número de sacos embrionarios visualizados en el primer trimestre: número de sacos embrionarios visualizados por ecografía vía vaginal a la semana o diez

días del test de embarazo positivo. Se realiza una ecografía vía vaginal con la vejiga vacía. Tras esta primera ecografía en la que se evidencia gestación intrauterina, se recita a la semana para confirmar embrión y latido cardíaco del mismo.

- 17) Recién nacido vivo a término: de las gestaciones evolutivas, cuales llegan a término, es decir, sobrepasan las 37 semanas y nace un feto vivo. Existe la posibilidad de que sobrepase el segundo o tercer trimestre sin llegar a recién nacido vivo.
- 18) Antecedentes obstétricos: número de gestaciones previas a tratamiento. Cualquier tipo de gestación queda recogida en la primera visita de la paciente, incluyendo gestaciones de parejas previas.
- 19) Partos: en la primera visita se anota el número de nacimientos vía vaginal de la paciente previos al tratamiento.
- 20) Abortos: en la primera visita se anota el número de abortos de primer o segundo trimestre de la paciente previos al tratamiento. Excluyendo las gestaciones ectópicas que se anotan en un apartado diferente, el 22.
- 21) Cesáreas: en la primera visita se anota el número de nacimientos por cesárea de la paciente previos al tratamiento.
- 22) Ectópicos: en la primera visita se anota el número de gestaciones ectópicas de la paciente previos al tratamiento.
- 23) Embarazos de parejas anteriores: en la primera visita se aclara, en caso de existir gestaciones previas al tratamiento, si son de una pareja anterior o de la pareja actual con la que se inicia el tratamiento.
- 24) Hijos vivos de anteriores parejas: en este apartado se anota cuáles de los embarazos con parejas anteriores son hijos nacidos vivos.

25) Índice de masa corporal (IMC): el IMC se calcula en la primera visita mediante la fórmula definida por la Organización Mundial de la Salud.

$$\text{IMC} = \text{Peso (kilogramos)} / \text{Altura (metros)}^2$$

Tomada y adaptada de OMS 1995, 2000 y 2004.

CLASIFICACIÓN	IMC (KG/M <sup>2</sup> )
Bajo peso	<18.50
Delgadez extrema	<16
Delgadez moderada	16.00 – 16.99
Delgadez leve	17.00 – 18.49
Rango normal	18.50-24.99
Sobrepeso	≥ 25.00
Pre-obesidad	25.00-29.99
Obesidad	≥ 30.00
Obesidad tipo I	30.00 – 34.99
Obesidad tipo II	35.00 - 39.99
Obesidad tipo III/mórbida	≥ 40

La obesidad se asocia con malos resultados en reproducción, incluyendo infertilidad, un riesgo aumentado de aborto y una tasa de concepción disminuida en aquellas pacientes que se someten a técnicas de reproducción tipo FIV con ovocitos propios. A pesar de esto, la posibilidad de concepción tras una técnica FIV con donación de ovocitos no debe diferir entre mujeres obesas y mujeres con peso normal. Esto viene apoyado por un metaanálisis de 6 estudios que incluye 4.758 mujeres sometidas a ciclos FIV con donación de ovocitos (243). No se encontraron asociaciones entre la obesidad (definida por un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) y las tasas de gestación, abortos ni tasas de nacimientos vivos. Llegando a la conclusión de que la obesidad no se asociaba a malos resultados reproductivos en este tipo de técnica de reproducción asistida.

## 2. Análisis estadístico:

En primer lugar se ha llevado a cabo un análisis descriptivo de las variables de interés, utilizando tanto herramientas analíticas como gráficas. Para las variables continuas se han utilizado tanto estadísticos descriptivos no robustos (medias y desviaciones típicas) como estadísticos descriptivos robustos (medianas y rangos intercuartílicos). Para las variables categóricas se han utilizado tablas de frecuencias.

Se ha descrito el posible efecto de las variables de interés sobre el signo de la prueba de embarazo y la presencia de un embarazo evolutivo en cada uno de los ciclos mostrando los estadísticos descriptivos (robustos y no robustos) para las variables continuas, o las tablas de contingencia asociadas para las variables categóricas. Para analizar la significación estadística de dichos efectos, se ha llevado a cabo una modelización univariante para cada una de las variables de interés mediante el ajuste de un modelo de regresión logística para la probabilidad de prueba positiva de embarazo sobre las mujeres a las que se les ha aplicado un ciclo determinado. Esto mismo se ha llevado a cabo para analizar el posible efecto sobre la obtención de un embarazo evolutivo en las mujeres embarazadas para cada ciclo. Aquellas variables con un p-valor inferior al 10% en los ajustes univariantes se han introducido en un modelo multivariante como posibles candidatas para el modelo final. En la construcción utilizaremos un proceso secuencial hacia atrás por pasos, con una probabilidad de entrada y salida del 5%. En todos los casos se han analizado las hipótesis de aplicabilidad de los respectivos modelos mediante las pruebas gráficas y analíticas correspondientes.

Para todos los contrastes se ha considerado pruebas bilaterales y un nivel de significación del 5%. En los intervalos de confianza de los parámetros de interés se han considerado intervalos bilaterales con un nivel de confianza del 95%. Todos los análisis se han llevado a cabo utilizando el programa SPSS para Windows (1) y R (2).



## **RESULTADOS:**

En el presente estudio se han incluido 859 mujeres tratadas en diferentes ciclos de reproducción asistida entre el 1 de Enero del 2011 y el 31 de Diciembre del 2013. En total, se ha incluido en el estudio 1082 ciclos, con 859 mujeres (79,4%) con un único ciclo, 174 mujeres (16,1%) con dos ciclos, 38 mujeres (3,5%) con tres ciclos, 9 mujeres (0,8%) con cuatro ciclos y 2 mujeres (0,2%) con cinco ciclos de reproducción asistida en el periodo, obteniendo un número medio de 1,26 ciclos.

### 1. Descripción de las mujeres incluidas en el estudio:

Las Tablas 1 (a y b) muestran un resumen de las principales características demográficas recogidas para las 859 mujeres consideradas en el presente estudio. En la tabla 1.a se visualiza que la edad media de las mujeres es de 37,1 años, con un elevado porcentaje de mujeres entre los 35 y 39 años (41,4%). También la tabla 1.b muestra los valores del índice de masa corporal de las mujeres incluidas en el estudio, con un valor medio de 23,6, con un 23,5% de mujeres con sobrepeso (IMC  $\geq$  25.00) y un 6,1% de mujeres con obesidad (IMC  $\geq$  30.00). La Figura 1 muestra la distribución de las mujeres según la edad al inicio de tratamiento, en la que podemos ver el rango de edad donde se concentran la mayoría de mujeres.

*Tabla 1. Variables demográficas de las mujeres incluidas en el estudio.  
DT = Desviación Típica, RI = Rango Intercuartílico*

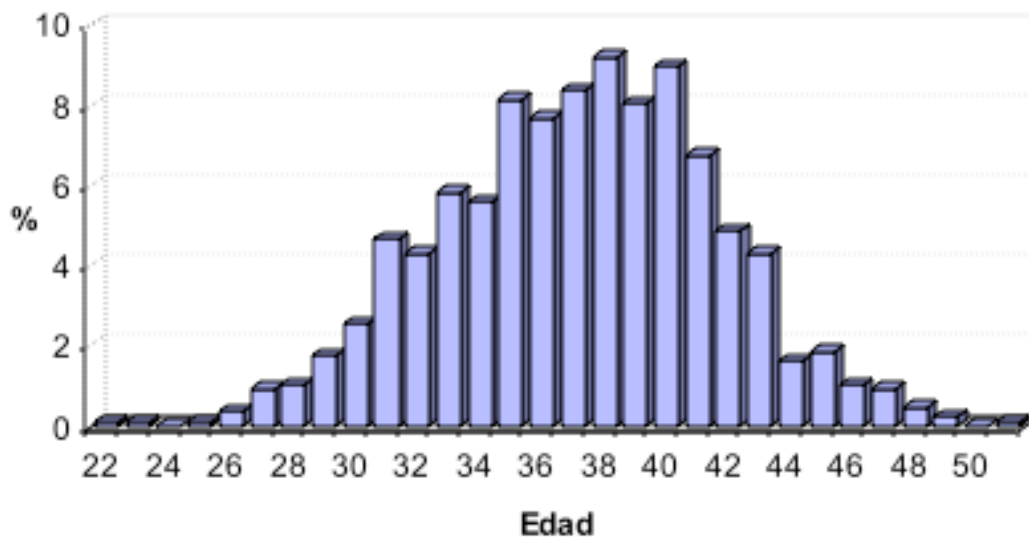
*Tabla 1.a*

	Total
Total	859 (100%)
Edad	
Media (DT)	37,1 (4,45)
Mediana (RI)	37 (22-51)
<30	38 (4,4%)
30-34	197 (22,9%)
35-39	356 (41,4%)
40-44	228 (26,5%)

*Tabla 1.b*

	Total
Total	859 (100%)
Índice de Masa Corporal	
Media (DT)	23,6 (3,65)
Mediana (RI)	23,0 (21,1-25,3)
Bajo peso (<18.50)	28 (3,3%)
Normopeso (18.50-24.99)	577 (67,2%)
Sobrepeso (25.00-29.99)	202 (23,5%)
Obesidad (>=30.00)	52 (6,1%)

*Figura 1. Distribución de las mujeres según edad al inicio de tratamiento.*



Las Tablas 2 (a y b) muestran los diagnósticos realizados sobre las mujeres incluidas en el estudio (tabla 2.a) y sus parejas (tabla 2.b). Podemos ver que la mayoría de mujeres tienen un diagnóstico de insuficiencia ovárica primaria (33,9%), seguido de factor masculino (23,5%) o causa idiopática (16,1%), siendo el resto de posibles diagnósticos mucho menos frecuentes. Respecto al diagnóstico de la pareja, podemos ver que un 6,5% de las mujeres no tienen pareja, un 48,9% tienen pareja sin problemas de fertilidad

y el 44,6% tienen pareja con alguna alteración en el espermiograma. La Figura 2 muestra la distribución de mujeres según diagnóstico y según diagnóstico de la pareja.

*Tablas 2. Diagnóstico de infertilidad de las mujeres (2.a) y sus parejas (2.b).*

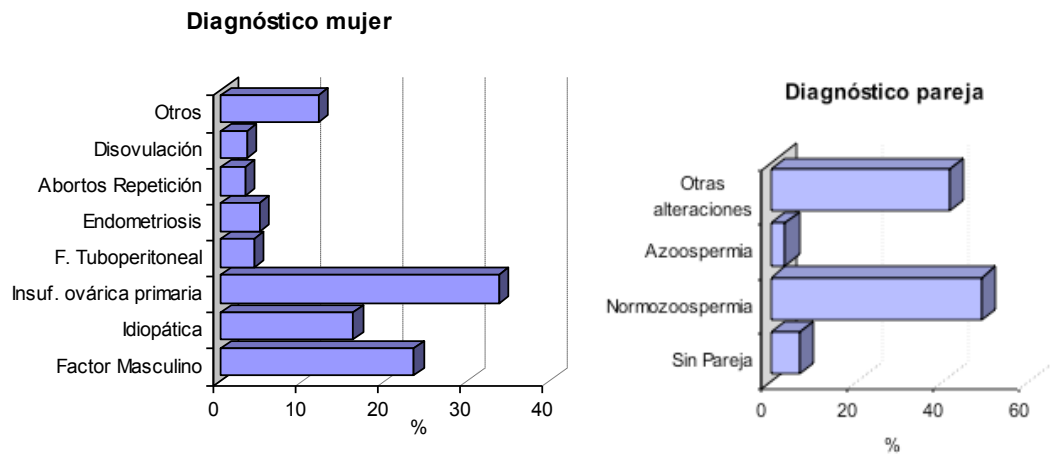
*Tabla 2.a*

	Total
Diagnóstico mujer	
Insuficiencia ovárica primaria	291 (33,9%)
Factor Masculino	202 (23,5%)
Causa Idiopática	138 (16,1%)
Endometriosis	40 (4,7%)
Factor Tuboperitoneal	34 (4,0%)
Disovulación	27 (3,1%)
Abortos Repetición	25 (2,9%)
Otros diagnósticos	102 (11,9%)

*Tabla 2.b*

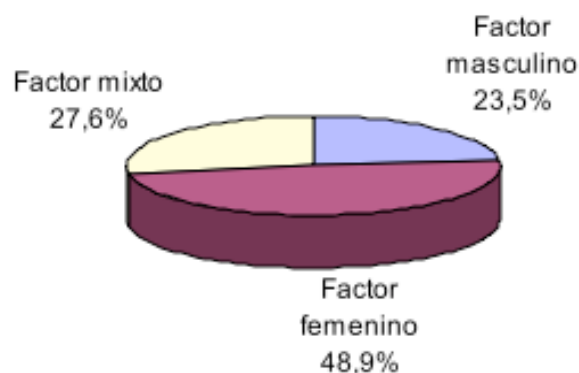
	Total
Diagnóstico pareja	
Sin pareja	56 (6,5%)
Normozoospermia	420 (48,9%)
Azoospermia	27 (3,1%)
Otros diagnósticos	356 (41,4%)
Astenoatozoospermia	19 (2,2%)
Criptoatozoospermia	23 (2,7%)
Hipospermia	3 (0,3%)
Oligoastenoatozoospermia	53 (6,2%)
Oligoastenoatozoospermia	85 (9,9%)
Oligoatozoospermia	6 (0,7%)
Oligoatozoospermia	17 (2,0%)
Teratoatozoospermia	1 (0,1%)
Astenoatozoospermia	142 (16,5%)

Figura 2. Distribución de las mujeres según diagnóstico y diagnóstico de la pareja.



Los dos diagnósticos de esterilidad anteriores nos permiten diferenciar tres grupos de mujeres: esterilidad de causa exclusivamente femenina (mujeres con diagnóstico de esterilidad por cualquier causa distinta del factor masculino con pareja con normozoospermia), esterilidad de causa exclusivamente masculina (mujeres con diagnóstico de esterilidad por factor masculino) y esterilidad de factor mixto (mujeres con diagnóstico de esterilidad por cualquier causa distinta del factor masculino con pareja con diagnóstico distinto de normozoospermia). Con esta definición, tenemos 202 mujeres (23,5%) para las que la esterilidad es exclusivamente por un factor masculino, 420 mujeres (48,9%) para las que la esterilidad es exclusivamente por un factor femenino, y 237 mujeres (27,6%) para las que la esterilidad es un factor mixto (femenino y masculino).

Figura 3. Distribución de mujeres según factor causante de esterilidad.

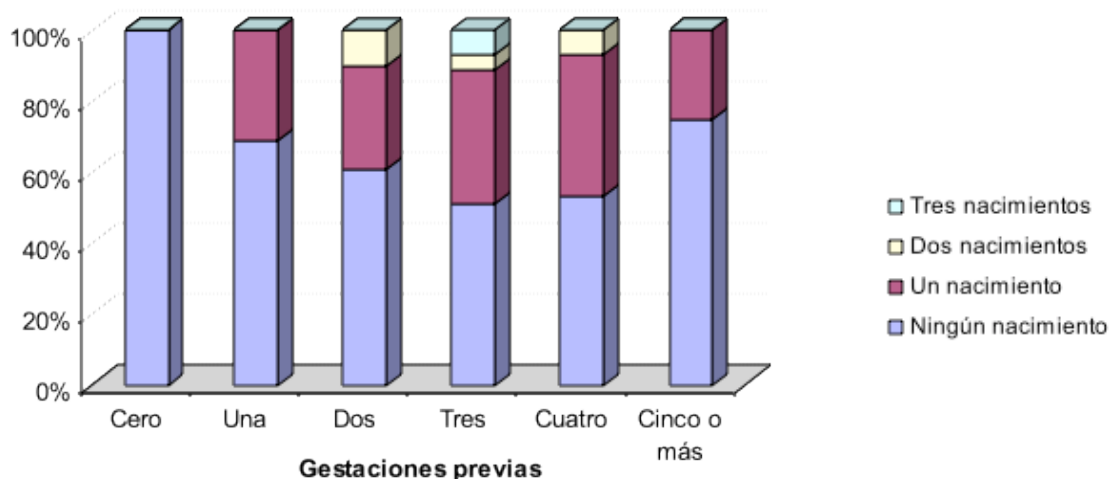


En la Tabla 4 se expone un resumen del número de gestaciones y del número de nacimientos (por cesárea o parto vaginal) anteriores a los ciclos de reproducción asistida. Podemos ver que, de las 859 mujeres incluidas en el presente estudio, 539 (62,7%) no han tenido ninguna gestación previa al primer ciclo de reproducción asistida, mientras que las 320 restantes (37,3%) han tenido al menos una gestación previa, de las cuales 204 no han tenido ningún nacimiento y 116 han tenido algún nacimiento previo. La Figura 4 muestra un gráfico con las gestaciones y los nacimientos previos observados.

*Tabla 4. Estado de las mujeres respecto a gestaciones anteriores.*

	Total	Ningún nacimiento	Un nacimiento	Dos nacimientos	Tres nacimientos
Mujeres	859 (100%)	743 (86,5%)	102 (11,9%)	11 (1,6%)	3 (0,3%)
Gestaciones Previas					
No	539 (62,7%)	539 (100%)	-	-	-
Sí	320 (37,3%)	204 (63,8%)	102 (31,9%)	11 (3,4%)	3 (0,9%)
Una	177 (20,6%)	122 (68,9%)	55 (31,1%)	-	-
Dos	79 (9,2%)	48 (60,8%)	23 (29,1%)	8 (10,1%)	-
Tres	45 (5,2%)	23 (51,1%)	17 (37,8%)	2 (4,4%)	3 (6,7%)
Cuatro	15 (1,7%)	8 (53,3%)	6 (40,0%)	1 (6,7%)	0 (0,0%)
Cinco o más	4 (0,5%)	3 (75,0%)	1 (25,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

*Figura 4. Mujeres según número de gestaciones y nacimientos previos.*



La Tabla 5 describe completamente el historial reproductivo anterior de todas las mujeres incluidas en el estudio, indicando además el tipo de nacimiento (cesárea o parto vaginal) o de no nacimiento (aborto o embarazo ectópico) observado.

Tabla 5. Descripción del historial reproductivo previo.

			N
Sin gestaciones			539
Una gestación	Sin nacimientos	Aborto	117
		Emb. Ectópico	5
	Un nacimiento	Cesárea	16
		Parto Natural	39
Dos gestaciones	Sin nacimientos	Dos abortos	40
		Aborto / Emb. Ectópico	7
		Dos Emb. Ectópicos	1
	Un nacimiento	Aborto / Cesárea	9
		Aborto / Parto natural	10
		Emb. Ectópico / Cesárea	1
		Emb. Ectópico / Parto natural	3
	Dos nacimientos	Dos cesáreas	4
		Cesárea / Parto natural	2
		Dos Partos naturales	2
Tres gestaciones	Sin nacimientos	3 Abortos	19
		2 Abortos / Emb. Ectópico	3
		Aborto / 2 Emb. Ectópicos	1
	Un nacimiento	2 Abortos / Cesárea	8

		2 Abortos / Parto natural	8
		2 Emb. Ectópicos / Parto natural	1
	Dos nacimientos	Aborto / Cesárea / Parto natural	1
		Aborto / 2 Partos naturales	1
	Tres nacimientos	2 Cesáreas / Parto natural	1
		Cesárea / 2 Partos naturales	1
		3 Partos naturales	1
Cuatro gestaciones	Sin nacimientos	4 Abortos	5
		3 Abortos / Emb. Ectópico	2
		Aborto / 3 Emb. Ectópicos	1
	Un nacimiento	3 Abortos / Cesárea	3
		3 Abortos / Parto natural	1
		2 Abortos / Emb. Ectópico / Cesárea	1
		2 Abortos / Emb. Ectópico / Parto natural	1
	Dos nacimientos	2 Abortos / 2 Cesáreas	1
Cinco gestaciones	Sin nacimientos	5 Abortos	2
	Un nacimiento	4 Abortos / Parto natural	1
Siete gestaciones	Sin nacimientos	7 Abortos	1

## 2. Resultados obtenidos durante el seguimiento:

A continuación, se describe el éxito o fracaso de los diferentes ciclos aplicados. La Tabla 5 muestra las sucesivas técnicas aplicadas sobre las 859 mujeres incluidas en el estudio. Como podemos ver en esta Tabla 5, de los 1.082 ciclos realizados, 933 (69,2 %) fueron FIV (536 fueron FIV, 74 fueron FIV-D, 60 FIV-ICSI y 79 ICSI), 323 (29,9%) fueron ovorreceptoras y 10 fueron otras (0,9%) (1 embriones congelados, 3 DGP y 6 embriorreceptoras).

*Tabla 5. Tratamientos utilizados en cada ciclo.*

Tratamiento	Total	Primer ciclo	Segundo ciclo	Tercer ciclo	Cuarto ciclo	Quinto Ciclo
Total	1.082 (100%)	859 (100%)	174 (100%)	38 (100%)	9 (100%)	2 (100%)
FIV	749 (69,2%)	604 (70,3%)	122 (70,1%)	16 (42,1%)	6 (66,7%)	1 (50,0%)
Ovorreceptora	323 (29,9%)	249 (29,0%)	50 (28,7%)	21 (55,3%)	2 (22,2%)	1 (50,0%)
Otras	10 (0,9%)	6 (0,7%)	2 (1,1%)	1 (2,6%)	1 (11,1%)	0 (0,0%)

Ahora, se analiza el éxito o fracaso de cada ciclo aplicado sobre las 859 mujeres consideradas en el estudio. La Tabla 6 muestra los resultados observados en cada uno de los ciclos. Podemos ver que tenemos una tasa de éxito general (considerando éxito como un resultado positivo de la prueba de embarazo) del 44,4%, mientras que se logra un embarazo evolutivo en el 32,3% de los ciclos realizados.

*Tabla 6. Resultados obtenidos en cada ciclo.*

	Total	Primer ciclo	Segundo ciclo	Tercer ciclo	Cuarto ciclo	Quinto ciclo
Total	1.082 (100%)	859 (100%)	174 (100%)	38 (100%)	9 (100%)	2 (100%)
Prueba embarazo						
Negativa	602 (55,6%)	470 (54,7%)	106 (60,9%)	22 (57,9%)	3 (33,3%)	1 (50,0%)
Positiva	480 (44,4%)	389 (45,3%)	68 (39,1%)	16 (42,1%)	6 (66,7%)	1 (50,0%)
Bioquímico	42 (3,9%)	31 (3,6%)	9 (5,2%)	1 (2,6%)	1 (11,1%)	0 (0,0%)
Ectópico	11 (1,0%)	10 (1,2%)	1 (0,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Aborto	78 (7,2%)	61 (7,1%)	12 (6,9%)	5 (13,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Evolutivo	349 (32,3%)	287 (33,4%)	46 (26,4%)	10 (26,3%)	5 (55,6%)	1 (50,0%)

Continuando, se describe la evolución completa de las 859 mujeres analizadas. La Tabla 7 muestra el número de mujeres según los diferentes resultados posibles obtenidos en cada uno de los ciclos realizados. En esta tabla N representa un ciclo con prueba de embarazo negativa, P(nE) representa un ciclo con prueba de embarazo positiva pero no evolutivo y P(E) representa un ciclo con prueba de embarazo positiva y evolutivo. La Figura 5 muestra esos mismos resultados con un gráfico con código de colores, donde el rojo muestra los ciclos con prueba de embarazo negativa, el naranja los ciclos con prueba de embarazo positiva sin embarazo evolutivo y el verde los ciclos con prueba de embarazo positiva con embarazo evolutivo. Podemos ver que, de las 859 mujeres tratadas, 407 (47,4%) no lograron ningún ciclo con signo positivo de embarazo, 389 (45,3%) lograron un signo positivo ya en el primer ciclo, 49 (5,7%) necesitaron dos ciclos para lograr un ciclo positivo, 10 (1,2%) necesitaron tres ciclos para lograr un ciclo con signo positivo y 4 (0,5%) necesitaron cuatro ciclos para lograr un ciclo con



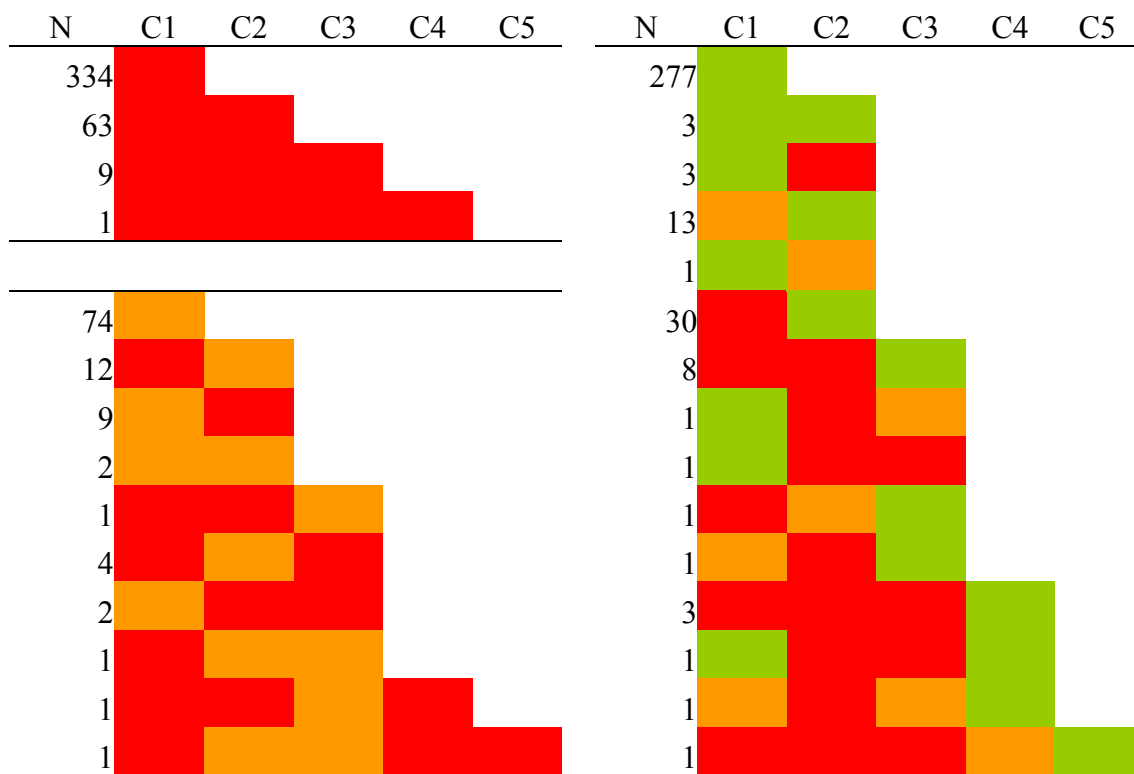
signo positivo. Respecto a la presencia de un embarazo evolutivo, 515 (60,0%) mujeres no lo consiguieron, 286 (33,3%) lo consiguieron ya en el primer ciclo, 43 (5,0%) necesitaron dos ciclos, 10 (1,2%) necesitaron tres ciclos, 4 (0,5%) necesitaron cuatro ciclos y 1 (0,1%) necesitó cinco ciclos.

*Tabla 7. Evolución de resultados para las mujeres incluidas en el estudio.*

Ciclos realizados	Primer ciclo	Segundo ciclo	Tercer Ciclo	Cuarto ciclo	Quinto ciclo	N	%
1	N	-	-	-	-	334	38,9%
1	P(nE)	-	-	-	-	74	8,6%
1	P(E)	-	-	-	-	277	32,2%
2	N	N	-	-	-	63	7,3%
2	N	P(nE)	-	-	-	12	1,4%
2	N	P(E)	-	-	-	30	3,5%
2	P(nE)	N	-	-	-	9	1,0%
2	P(E)	N	-	-	-	3	0,3%
2	P(nE)	P(nE)	-	-	-	2	0,2%
2	P(nE)	P(E)	-	-	-	13	1,5%
2	P(E)	P(nE)	-	-	-	1	0,1%
2	P(E)	PE	-	-	-	3	0,3%
3	N	N	N	-	-	9	1,0%
3	N	N	P(nE)	-	-	1	0,1%
3	N	P(nE)	N	-	-	4	0,5%
3	P(nE)	N	N	-	-	2	0,2%
3	N	N	P(E)	-	-	8	0,9%
3	P(E)	N	N	-	-	1	0,1%
3	N	P(nE)	P(nE)	-	-	1	0,1%
3	N	P(nE)	P(E)	-	-	1	0,1%
3	P(nE)	N	P(E)	-	-	1	0,1%
3	P(E)	N	P(nE)	-	-	1	0,1%
4	N	N	N	N	-	1	0,1%
4	N	N	P(nE)	N	-	1	0,1%
4	N	N	N	P(E)	-	3	0,3%

4	P(E)	N	N	P(E)	-	1	0,1%
4	P(nE)	N	P(nE)	P(E)	-	1	0,1%
5	N	P(nE)	P(nE)	N	N	1	0,1%
5	N	N	N	P(nE)	P(E)	1	0,1%

Figura 5. Evolución de resultados para las mujeres incluidas en el estudio.



Como hemos visto en la Figura 5, 407 mujeres no alcanzan ninguna prueba de embarazo positiva durante el tratamiento (334 con solo un ciclo, 63 con dos ciclos, 9 con tres ciclos y 1 con cuatro ciclos), mientras que las 452 mujeres restantes logran alcanzar un ciclo con prueba de embarazo positiva (389 en el primer ciclo, 49 en el segundo ciclo, 10 en el tercer ciclo y 4 en el cuarto ciclo). La Figura 6 muestra esta distribución de mujeres. Por tanto, tenemos 63 mujeres que no logran una prueba de

embarazo positiva en el primer ciclo, y en cambio la alcanzan en los ciclos siguientes realizados (49 en el segundo ciclo, 10 en el tercer ciclo y 4 en el cuarto ciclo).

*Figura 6. Distribución de mujeres según consecución de prueba de embarazo positiva en algún ciclo.*



### 3. Análisis del primer ciclo aplicado:

Se analiza el resultado del primer ciclo de reproducción asistida aplicado sobre este colectivo de mujeres. En primer lugar, se estudia la presencia o ausencia de una prueba de embarazo positiva, analizando los factores que favorecen la presencia de dicho evento. A continuación, se analiza la existencia de un embarazo evolutivo (excluyendo por tanto los embarazos bioquímicos, los embarazos ectópicos y los abortos), estudiando los factores que predisponen al mismo. Por último, revisaremos los nacimientos asociados a estas mujeres para este primer ciclo.

La Tabla 8 muestra la distribución de mujeres según el resultado del primer ciclo de reproducción asistida. Se puede ver que, de las 859 mujeres incluidas en el estudio, 389 (45,3%) logran una prueba de embarazo positiva en el primer ciclo. De ellas, 287 (73,8%) alcanzan un embarazo evolutivo, de las que consta la conclusión final del proceso en únicamente 120 mujeres (41,8%), con una única mujer sin nacimiento, pérdida posterior al primer trimestre.

*Tabla 8. Resultado del primer ciclo de reproducción asistida.*

	N	%
Total	859	100,0%
Prueba de embarazo		
Negativa	470	54,7%
Positiva	389	45,3%
Embarazo Bioquímico	31	8,0%
Embarazo Ectópico	10	2,6%
Aborto	61	15,7%
Embarazo Evolutivo	287	73,8%
Sin nacimiento	1	0,3%
Un nacido	104	36,2%
Dos nacidos	15	5,2%
No consta	167	58,2%

### 3.1 Prueba de embarazo positiva en el primer ciclo:

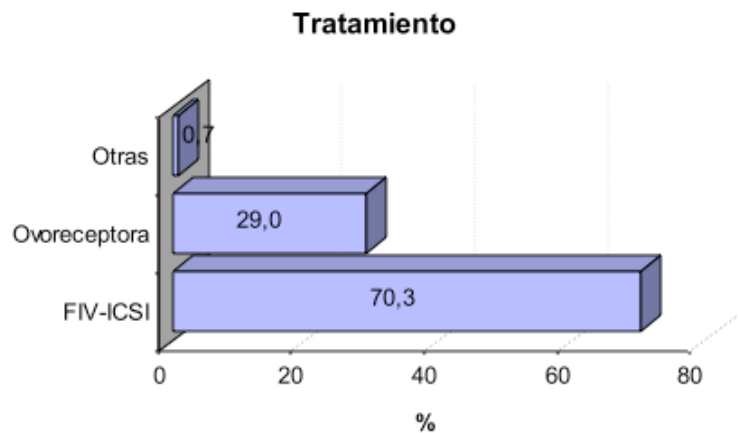
Como se evidencia en la Tabla 8, de las 859 mujeres analizadas se ha observado un resultado positivo en la prueba de embarazo en 389 de ellas (45,3%), mientras que las 470 restantes (54,7%) dieron negativo en dicha prueba. Por tanto, podemos estimar una tasa de éxito en el primer ciclo (entendido como la consecución de una prueba de embarazo positiva) del 45,3% (IC95% 41,9-48,6%). La Figura 7 muestra los porcentajes observados.

*Figura 7. Resultado de la prueba de embarazo en el primer ciclo.*



Respecto a los tratamientos aplicados sobre estos 859 primeros ciclos analizados, a 604 (70,3%) se les aplicó FIV, a 249 (29,0%) se les aplicó un tratamiento ovorreceptor y 6 (0,7%) recibieron otro tipo de tratamiento. La Figura 8 muestra la distribución de los primeros ciclos según el tratamiento aplicado. La Tabla 9 muestra el tipo de catéter empleado en cada uno de los tratamientos, siendo el catéter tipo Labotec el más empleado en todos los casos.

*Figura 8. Técnica empleada en el primer ciclo.*



*Tabla 9. Catéter utilizado en el primer ciclo de reproducción asistida.*

	Total	FIV	Ovorreceptora	Otras
Pacientes	859 (100%)	604 (100%)	249 (100%)	6 (100%)
Catéter utilizado				
Cánula metálica	6 (0,7%)	4 (0,6%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
Cánula Towako	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
Labotec	797 (92,8%)	574 (95%)	218 (87,6%)	5 (83,3%)
Tdt	39 (4,5%)	19 (3,1%)	20 (8%)	0 (0,0%)
Wallace con estilete	9 (1,0%)	5 (0,8%)	3 (1,2%)	1 (16,7%)
Wallace con fiador	7 (0,8%)	2 (0,3%)	5 (2,0%)	0 (0,0%)

La Tabla 10 muestra la distribución de las principales variables recogidas en el estudio, tanto para el global de mujeres como para las mujeres con cada uno de los signos en la prueba de embarazo asociada a este primer ciclo de

reproducción asistida. Se puede ver que las mujeres que presentan un signo positivo en la prueba de embarazo tienen una edad inferior, con una diferencia media respecto a las que presentan un signo negativo de casi un año. También se observa que las mujeres con un signo positivo en la prueba de embarazo presentan un IMC algo inferior. Respecto a la historia reproductiva anterior, se ve que el porcentaje de embarazos es superior en las mujeres con gestaciones anteriores, ya sea con o sin nacimiento, respecto a las que no tuvieron ninguna gestación anterior. Por diagnósticos, las tasas de embarazo mayores se logran entre las mujeres con abortos de repetición (76%), muy superior a las observadas entre las mujeres con causa idiopática (30,4%). También se muestra la tasa de embarazos según el diagnóstico de la pareja, siendo similar en los diferentes grupos. Las tasas de embarazo son también mayores entre las mujeres a las que se han aplicado técnicas ovorreceptoras. Los valores de histerometría ecográfica (cm) y de grosor endometrial (mm) parecen similares en ambos grupos de mujeres, aunque los valores de DIO (cm) parecen mayores en las mujeres con un signo positivo en la prueba de embarazo. Se observan también mayores tasas de embarazo en las mujeres con una reserva ovárica alta respecto al resto.

*Tabla 10. Descripción del primer ciclo según signo de la prueba de embarazo.*

	Total	Prueba negativa	Prueba positiva
Mujeres	859 (100%)	470 (54,7%)	389 (45,3%)
Edad			
Media (DT)	37,1 (4,45)	37,5 (4,31)	36,6 (4,57)
Mediana (RI)	37 (34-40)	38 (35-40)	37 (33-40)
Índice de Masa Corporal			
Media (DT)	23,6 (3,65)	23,8 (3,42)	23,4 (3,90)
Mediana (RI)	23,0 (21,1-25,3)	23,3 (21,4-25,6)	22,7 (20,8-25,0)
Historia reproductiva anterior			
Ninguna gestación	539 (62,7%)	314 (58,3%)	225 (41,7%)
Gestaciones sin nacimiento	204 (23,7%)	99 (48,5%)	105 (51,5%)
Gestaciones con nacimiento	116 (13,5%)	57 (49,1%)	59 (50,9%)
Diagnóstico			
Causa idiopática	138 (16,1%)	96 (69,6%)	42 (30,4%)

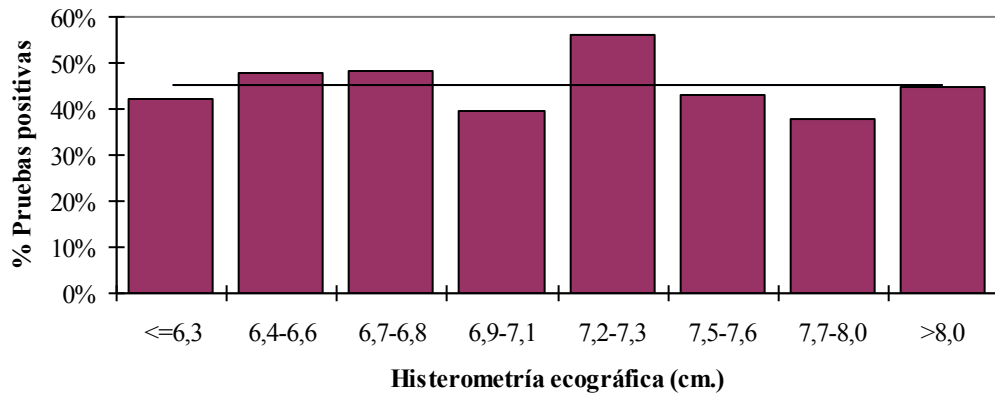
Endometriosis	40 (4,7%)	22 (55,0%)	18 (45,0%)
Insuficiencia ovárica primaria	291 (33,9%)	157 (54,0%)	134 (46,0%)
Factor tuboperitoneal	34 (4,0%)	18 (52,9%)	16 (47,1%)
Disovulación	27 (3,1%)	14 (51,9%)	13 (48,1%)
Factor masculino	202 (23,5%)	99 (49,0%)	103 (51,0%)
Abortos de repetición	25 (2,9%)	6 (24,0%)	19 (76,0%)
Otros diagnósticos	102 (11,9%)	58 (56,9%)	44 (43,1%)
<b>Diagnóstico pareja</b>			
Normozoospermia	420 (48,9%)	244 (58,1%)	176 (41,9%)
Sin Pareja	56 (6,5%)	34 (60,7%)	22 (39,3%)
Azoospermia	27 (3,1%)	14 (51,9%)	13 (48,1%)
Otras alteraciones	356 (41,4%)	178 (50,0%)	178 (50,0%)
<b>Técnica empleada</b>			
FIV	604 (70,3%)	356 (58,9%)	248 (41,1%)
Ovorrreceptora	249 (29,0%)	111 (44,6%)	138 (55,4%)
Otras	6 (0,7%)	3 (50,0%)	3 (50,0%)
<b>Histerometría ecográfica (cm)</b>			
Media (DT)	7,18 (0,76)	7,18 (0,78)	7,18 (0,72)
Mediana (RI)	7,1 (6,7-7,6)	7,1 (6,7-7,7)	7,2 (6,7-7,5)
<=6,6	193 (22,5%)	106 (54,9%)	87 (45,1%)
>6,6 y <=7,1	237 (27,6%)	134 (56,5%)	103 (43,5%)
>7,1 y <=7,6	223 (26,0%)	109 (48,9%)	114 (51,1%)
>7,6	206 (24,0%)	121 (58,7%)	85 (41,3%)
	<b>Total</b>	<b>Prueba negativa</b>	<b>Prueba positiva</b>
<b>DIO (cm)</b>			
Media (DT)	2,88 (0,56)	2,87 (0,60)	2,90 (0,52)
Mediana (RI)	2,8 (2,5-3,3)	2,8 (2,4-3,3)	2,9 (2,5-3,2)
<=2,4	212 (24,7%)	134 (63,2%)	78 (36,8%)
>2,4 y <=2,8	228 (26,5%)	115 (50,4%)	113 (49,6%)
>2,8 y <=3,2	202 (23,5%)	100 (49,5%)	102 (50,5%)
>3,2	217 (25,3%)	121 (55,8%)	96 (44,2%)
<b>Grosor endometrial (mm)</b>			
Media (DT)	10,6 (1,91)	10,6 (1,93)	10,6 (1,88)
Mediana (RI)	10,0 (9,0-12,0)	10,0 (9,2-12,0)	10,0 (9,0-12,0)
<=9	215 (25,0%)	116 (54,0%)	99 (46,0%)

>9 y <=10	247 (28,8%)	149 (60,3%)	98 (39,7%)
>10 y <=12	256 (29,8%)	133 (52,0%)	123 (48,0%)
>12	141 (16,4%)	72 (51,1%)	69 (48,9%)
<b>Cociente 100*DIO / Histerometría ecográfica</b>			
Media (DT)	40,2 (6,64)	39,9 (6,46)	40,5 (6,8)
Mediana (RI)	40,0 (35,3-44,9)	40,0 (35,1-44,8)	40,3 (35,7-45,0)
<=35	202 (23,5%)	115 (56,9%)	87 (43,1%)
>35 y <=40	238 (27,7%)	134 (56,3%)	104 (43,7%)
>40 y <=45	210 (24,4%)	108 (51,4%)	102 (48,6%)
>45	209 (24,3%)	113 (54,1%)	96 (45,9%)
<b>Posición uterina</b>			
Ante	681 (79,3%)	361 (53,0%)	320 (47,0%)
Indiferente	106 (12,3%)	65 (61,3%)	41 (38,7%)
Retro	72 (8,4%)	44 (61,1%)	28 (38,9%)
<b>Reserva ovárica</b>			
Baja (< 5 fol antral)	429 (49,9%)	240 (55,9%)	189 (44,1%)
Normal (5-10 fol antral)	328 (38,2%)	187 (57,0%)	141 (43,0%)
Alta (>10 fol antral)	70 (8,1%)	25 (35,7%)	45 (64,3%)
SOP	32 (3,7%)	18 (56,3%)	14 (43,7%)

Como se ve en la Tabla 10, una de las características recogidas en el presente estudio fue la histerometría ecográfica (cm). Se muestran los estadísticos descriptivos de los valores observados, tanto para el total de mujeres como según el signo de la prueba de embarazo. También se muestran las tasas de embarazo para los grupos definidos por los cuartiles asociados a la distribución de la histerometría ecográfica sobre la muestra de mujeres incluidas en el estudio. La Figura 9 muestra el porcentaje de mujeres con prueba de embarazo positiva según la histerometría ecográfica observada. En ella se observa que no existe una relación clara entre ambas características.

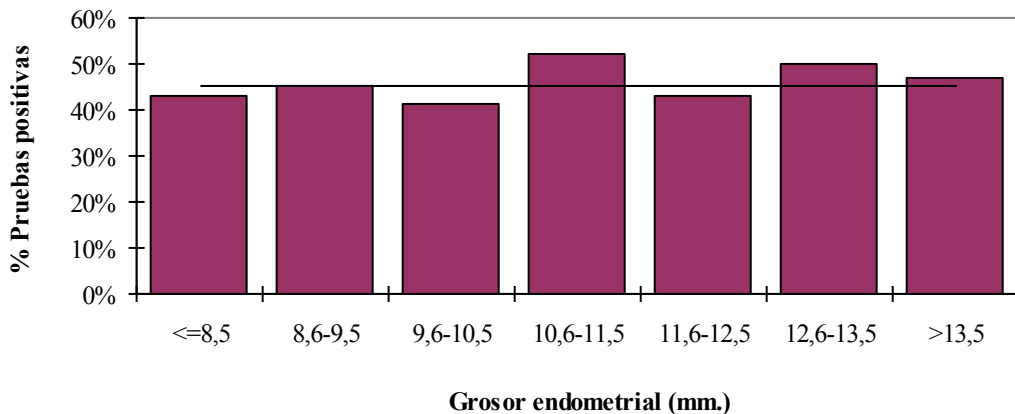
*Figura 9. Tasa de embarazos según histerometría ecográfica en el primer ciclo.*





Otra de las características recogidas en la exploración ecográfica fue el grosor endometrial. La Tabla 10 muestra los estadísticos descriptivos observados según el signo de la prueba de embarazo, junto con las tasas de embarazo de los grupos definidos por los cuartiles de la distribución de valores observados en estas mujeres. La Figura 10 muestra el porcentaje de mujeres con prueba de embarazo positiva según el grosor endometrial observado, donde se visualiza que no existe una relación clara entre ambas características.

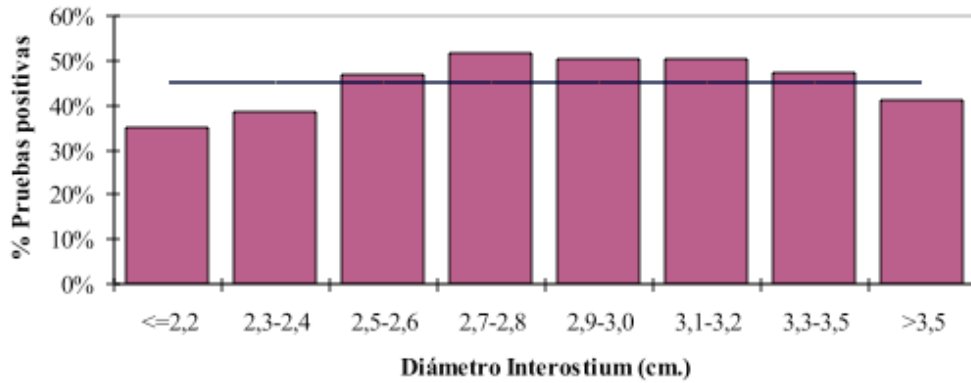
*Figura 10. Tasa de embarazos según grosor endometrial en el primer ciclo.*



En la Tabla 10 podemos ver también un resumen de los valores del diámetro interostia (DIO) para cada uno de los primeros ciclos considerados según el signo de la prueba de embarazo. La Figura 11 muestra el porcentaje de mujeres con prueba de embarazo positiva según el valor del DIO observado, junto con la tasa media observada sobre todas las mujeres consideradas en el estudio. Se

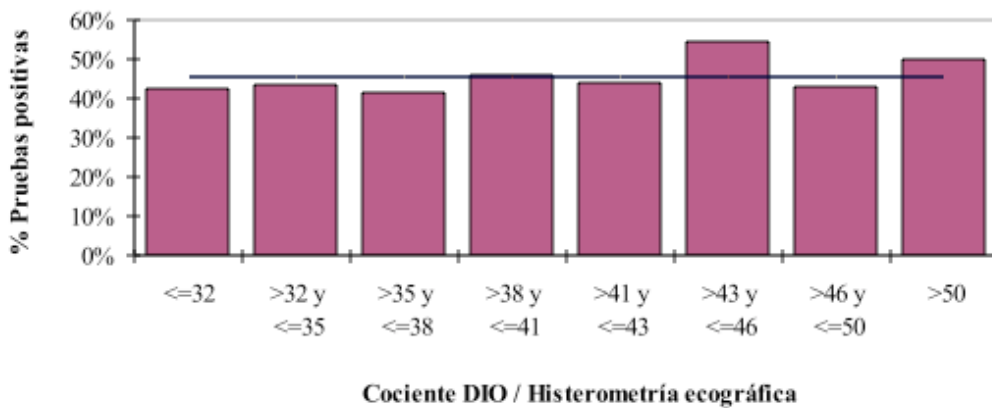
puede ver que sobre las mujeres con un DIO entre 2,5 y 3,5 la tasa de embarazo es mayor, mientras que es menor en los valores extremos.

*Figura 11. Tasa de embarazos según DIO en el primer ciclo.*



A continuación, se calcula el cociente del diámetro interostia (DIO) entre la histerometría ecográfica, multiplicado por 100, para cada uno de los primeros ciclos considerados según el signo de la prueba de embarazo. La Figura 12 muestra el porcentaje de mujeres con prueba de embarazo positiva según el valor de este cociente, junto con la tasa media observada sobre todas las mujeres consideradas en el estudio. Se puede ver que los porcentajes son muy similares en cada grupo, siendo ligeramente superiores en el grupo de mujeres con un cociente entre 0,43 y 0,46.

*Figura 12. Tasa de embarazos según cociente DIO e histerometría en el primer ciclo.*



Se evalúa ahora la capacidad predictiva de cada una de las características recogidas en un resultado positivo de la prueba de embarazo. En la Tabla 11 se pueden ver los coeficientes de cada uno de los modelos de regresión ajustados para predecir la probabilidad de un resultado positivo en la prueba de embarazo para el primer ciclo. Podemos ver que la edad es un factor significativo en el signo de la prueba de embarazo, con una probabilidad de embarazo significativamente mayor en las mujeres más jóvenes ( $p$ -valor = 0.005). El *odds ratio* (OR) ajustado en el modelo univariante es igual a 0,957 (IC95% 0,928 – 0,987), por lo que una mujer con una edad  $x+1$  tiene un 4,3% de probabilidad de embarazo positivo menor en promedio que una mujer de edad  $x$ , o lo que es lo mismo, cada año de edad disminuye un 4,3% la probabilidad de embarazo positivo respecto a una mujer con una edad un año inferior. La Figura 12 muestra la distribución de la edad de las mujeres según el signo de la prueba de embarazo. En la Tabla 13 también se puede ver la capacidad predictiva del IMC que roza la significación estadística ( $p$ -valor = 0.095), con una mayor probabilidad de embarazo para aquellas mujeres con valores de IMC menores. Otra de las características consideradas es la historia reproductiva anterior, que está relacionada significativamente ( $p$ -valor = 0,026) con el signo de la prueba de embarazo en el primer ciclo. Se puede ver que las mujeres sin gestaciones anteriores presentan una probabilidad de embarazo significativamente menor que las mujeres con gestaciones anteriores (tanto con como sin nacimientos, que presentan OR similares) (por ejemplo, se estima que las mujeres con gestaciones anteriores sin y con nacimientos tienen, respectivamente, un 48% y un 45% de mayor probabilidad de tener un embarazo positivo que las mujeres sin ninguna gestación anterior). La Figura 13 presenta las tasas de embarazo de los tres grupos de mujeres definidos por esta característica. También se observa una relación significativa entre el diagnóstico de la infertilidad de la mujer y la probabilidad de embarazo ( $p$ -valor = 0,002), con mayores probabilidades de embarazo entre las mujeres diagnosticadas de abortos de repetición o por factor masculino, tal y cómo puede observarse también en la Figura 17. No se observan diferencias significativas en las tasas de embarazo según el diagnóstico de la pareja ( $p$ -valor = 0,111) ni según la posición uterina ( $p$ -valor = 0,147). Se obtienen importantes diferencias ( $p$ -valor = 0,001) en la probabilidad de prueba de embarazo positiva según la técnica empleada, con valores de éxito mayores

en las mujeres ovorreceptoras respecto a las mujeres sometidas a FIV, tal y como se muestra en la Figura 14. También se observan diferencias como una capacidad predictiva significativa ( $p$ -valor = 0,014) según la reserva ovárica, con tasas de embarazo mayores en las mujeres con una reserva ovárica alta (Figura 18). Respecto a la capacidad predictiva de la histerometría ecográfica, en las mujeres consideradas no se observan diferencias significativas ni considerando la variable como continua ( $p$ -valor = 0,977) ni categorizada a partir de sus cuartiles ( $p$ -valor = 0,194). Lo mismo ocurre con el grosor endometrial, que no es un factor pronóstico significativo ni como variable continua ( $p$ -valor = 0,468) ni categorizada a partir de sus cuartiles ( $p$ -valor = 0,194). Respecto a la capacidad predictiva del DIO, se observa que no es significativa considerada como variable continua ( $p$ -valor = 0,537), ya que no tiene un efecto lineal sobre la tasa de embarazo, al observarse los mayores porcentajes de éxito en los valores centrales de la distribución en lugar de en los valores extremos. Es por ello, más conveniente, utilizar esta variable categorizada, observándose un efecto predictor significativo ( $p$ -valor = 0,018), con tasas de embarazo mayores en las mujeres con valores entre 2,4 y 3,2.

*Figura 12. Distribución de la edad según el signo de la prueba de embarazo en el primer ciclo.*

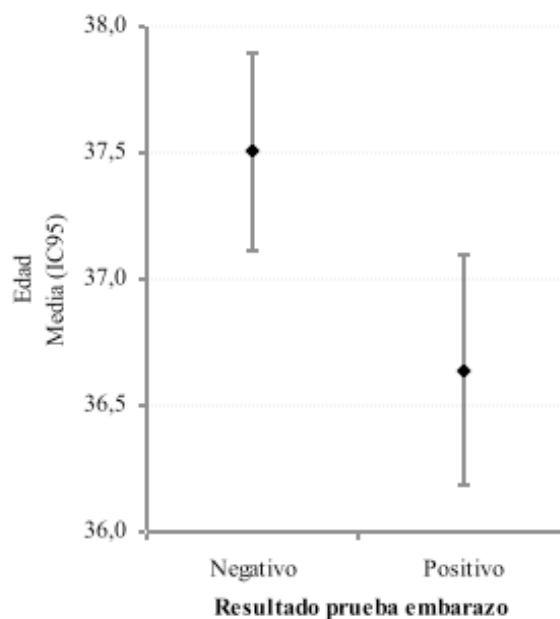


Tabla 11. Ajuste de modelos predictivos univariantes de la probabilidad de embarazo en el primer ciclo.

	N	OR	IC 95%		p-valor
Edad	859	0,957	0,928	0,987	<b>0,005</b>
IMC	859	0,969	0,933	1,006	0,095
Historia reproductiva anterior					<b>0,026</b>
Ninguna gestación	539	(línea base)			
Gestaciones sin nacimiento	204	1,480	1,071	2,046	0,018
Gestaciones con nacimiento	116	1,445	0,966	2,160	0,073
Diagnóstico					<b>0,002</b>
Causa idiopática	138	(línea base)			
Endometriosis	40	1,870	0,910	3,845	0,089
Insuficiencia ovárica primaria	291	1,951	1,269	2,998	0,002
Factor tuboperitoneal	34	2,032	0,946	4,366	0,069
Disovulación	27	2,122	0,919	4,904	0,078
Factor masculino	202	2,378	1,508	3,751	<0,001
Abortos de repetición	25	7,238	2,698	19,418	<0,001
Otros diagnósticos	102	1,734	1,017	2,957	0,043
Diagnóstico pareja					0,111
Normozoospermia	420	(línea base)			
Sin Pareja	56	0,897	0,507	1,587	0,709
Azoospermia	27	1,287	0,590	2,807	0,525
Otras alteraciones	356	1,386	1,043	1,842	0,024
Técnica empleada					<b>0,001</b>
FIV	604	(línea base)			
Ovorrreceptora	249	1,785	1,325	2,404	<0,001
Otras	6	1,435	0,287	7,171	0,660
Histerometría ecográfica (cm)	859	0,997	0,835	1,192	0,977
Según cuartil					0,194
≤6,6	193	(línea base)			
>6,6 y ≤7,1	237	0,937	0,639	1,373	0,737
>7,1 y ≤7,6	223	1,274	0,866	1,875	0,219
>7,6	206	0,856	0,576	1,273	0,442
DIO (cm)		1,078	0,849	1,368	0,537
Según cuartil					<b>0,018</b>
≤2,4	212	(línea base)			
>2,4 y ≤2,8	228	1,688	1,153	2,471	0,007
>2,8 y ≤3,2	202	1,752	1,184	2,594	0,005
>3,2	217	1,363	0,926	2,007	0,117
Grosor endometrial (mm)		1,026	0,957	1,101	0,468
Según cuartil					0,194
≤9	215	(línea base)			
>9 y ≤10	247	0,771	0,532	1,116	0,168
>10 y ≤12	256	1,084	0,753	1,558	0,665
>12	141	1,123	0,734	1,718	0,593
Cociente 100*DIO / Histerometría		1,012	0,992	1,033	0,234
Según cuartil					0,661
≤35	202	(línea base)			
>35 y ≤40	238	1,026	0,703	1,498	0,895
>40 y ≤45	210	1,248	0,847	1,841	0,263
>45	209	1,123	0,761	1,657	0,559
	N	OR	IC 95%		p-valor
Posición uterina					0,147

Ante	681	(línea base)			
Indiferente	106	0,712	0,468	1,082	0,111
Retro	72	0,718	0,437	1,180	0,191
<b>Reserva ovárica</b>					<b>0,014</b>
Baja (< 5 fol antral)	429	(línea base)			
Normal (5-10 fol antral)	328	0,957	0,716	1,280	0,769
Alta (>10 fol antral)	70	2,286	1,352	3,863	0,002
SOP	32	0,988	0,479	2,037	0,973

Figura 13. Distribución de la tasa de embarazo en el primer ciclo según los antecedentes reproductivos (izquierda) y según el diagnóstico de infertilidad (derecha).

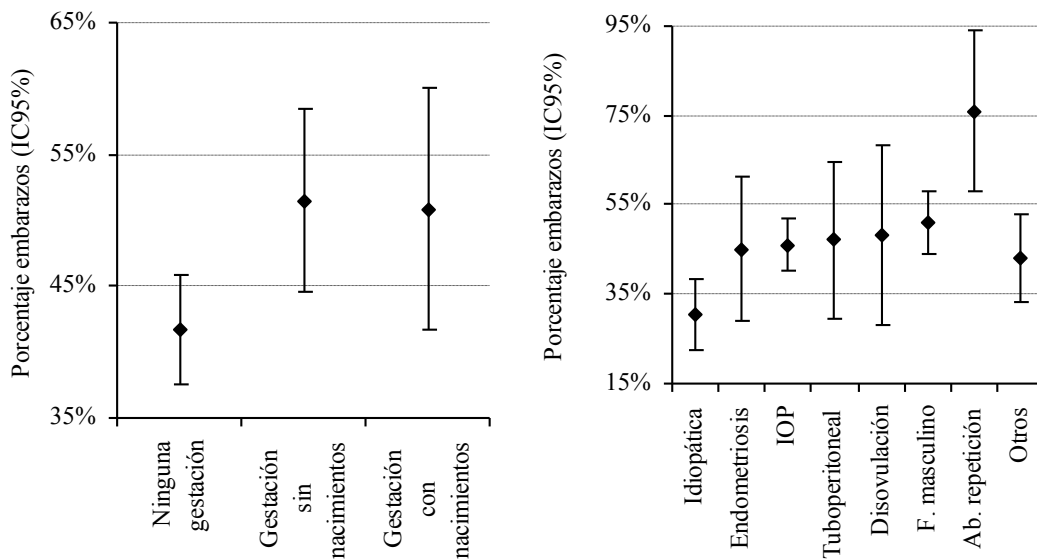
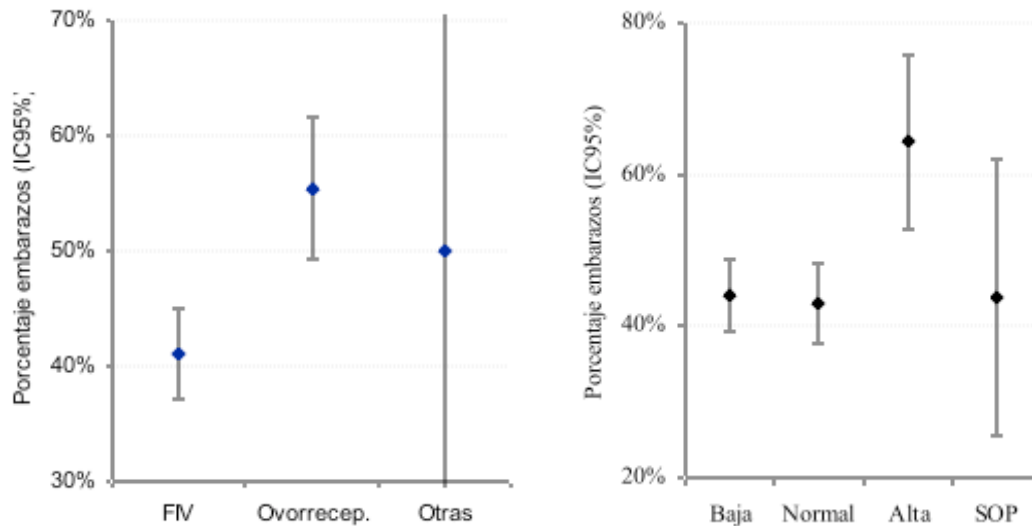


Figura 14. Distribución de la tasa de embarazo en el primer ciclo según la técnica de fecundación utilizada (izquierda) y según la reserva ovárica (derecha).



Tras esto, se construye un modelo multivariante de regresión logística que trate de modelizar la probabilidad de una prueba de embarazo positiva en el primer ciclo en función de los factores predictores significativos. Para la construcción del modelo final vamos a introducir como posibles predictores aquellas variables significativas desde el punto de vista univariante para un nivel de significación del 10%. En la construcción utilizaremos un proceso secuencial hacia atrás por pasos, con una probabilidad de entrada y salida del 5%. El modelo ajustado final se muestra en la Tabla 12. Se visualiza que la edad continúa siendo un factor predictivo muy significativo ( $p\text{-valor} < 0,001$ ) para predecir el éxito de la técnica, definida como un valor positivo en la prueba de embarazo en el primer ciclo en presencia del resto de factores incluidos en el modelo final. Del mismo modo, la historia reproductiva anterior es un factor significativo ( $p\text{-valor} = 0,047$ ), siendo especialmente relevante el incremento en la probabilidad de éxito en las mujeres con gestaciones previas con nacimientos. Podemos ver que el diagnóstico de infertilidad continúa siendo una variable significativa ( $p\text{-valor} = 0,028$ ), con un incremento significativo de la probabilidad de éxito en las mujeres con diagnóstico de abortos de repetición, factor masculino, insuficiencia ovárica primaria y otros diagnósticos. Se evidencia, también, que la técnica empleada es un factor predictor independiente muy significativo ( $p\text{-valor} < 0,001$ ), con un incremento importante en la probabilidad de éxito en las mujeres ovorreceptoras respecto a las tratadas con FIV. Por último, la reserva ovárica

mantiene su alta capacidad predictiva (p-valor = 0,008), siendo relevante el incremento en la probabilidad de éxito en las mujeres con reserva normal respecto a las mujeres con SOP o reserva baja, y aún mayor en las mujeres con reserva alta respecto a dicho colectivo.

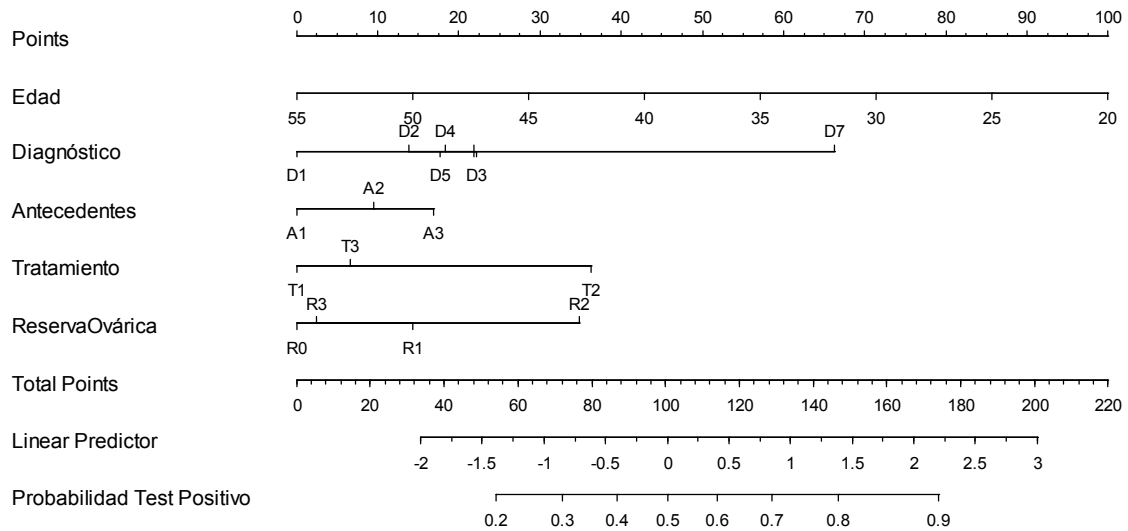
*Tabla 12. Ajuste de un modelo predictivo multivariante de la probabilidad de embarazo en el primer ciclo.*

	Modelo univariante				Modelo multivariante			
	OR	IC 95%		p-valor	OR	IC 95%		p-valor
Edad	0,957	0,928	0,987	0,005	0,918	0,883	0,954	<0,001
IMC	0,969	0,933	1,006	0,095				0,142
Historia reprod. anterior				0,026				0,046
Ninguna gestación	(línea base)				(línea base)			
Gest. sin nacimiento	1,480	1,071	2,046	0,018	1,328	0,929	1,899	0,119
Gest. con nacimiento	1,445	0,966	2,160	0,073	1,662	1,073	2,573	0,023
Diagnóstico				0,002				0,022
Causa idiopática	(línea base)				(línea base)			
Endometriosis	1,870	0,910	3,845	0,089	1,512	0,697	3,280	0,296
IOP	1,951	1,269	2,998	0,002	1,941	1,115	3,381	0,019
Factor tuboperitoneal	2,032	0,946	4,366	0,069	1,732	0,770	3,895	0,184
Disovulación	2,122	0,919	4,904	0,078	1,701	0,639	4,529	0,287
Factor masculino	2,378	1,508	3,751	<0,001	1,921	1,182	3,121	0,008
Abortos de repetición	7,238	2,698	19,418	<0,001	7,267	2,512	21,021	<0,001
Otros diagnósticos	1,734	1,017	2,957	0,043	1,925	1,080	3,430	0,026
Técnica empleada				0,001				<0,001
FIV	(línea base)				(línea base)			
Ovorrreceptora	1,785	1,325	2,404	<0,001	2,957	1,985	4,405	<0,001
Otros	1,435	0,287	7,171	0,660	1,221	0,222	6,712	0,819
DIO (cm)				0,018				0,083
≤2,4	(línea base)				(línea base)			
>2,4 y ≤2,8	1,688	1,153	2,471	0,007				0,177
>2,8 y ≤3,2	1,752	1,184	2,594	0,005				0,209
>3,2	1,363	0,926	2,007	0,117				0,737
Reserva ovárica				0,014				0,007
Baja (< 5 fol antral)	(línea base)				(línea base)			
Normal (5-10 fol antral)	0,957	0,716	1,280	0,769	1,533	1,020	2,303	0,040
Alta (>10 fol antral)	2,286	1,352	3,863	0,002	2,839	1,515	5,322	0,001



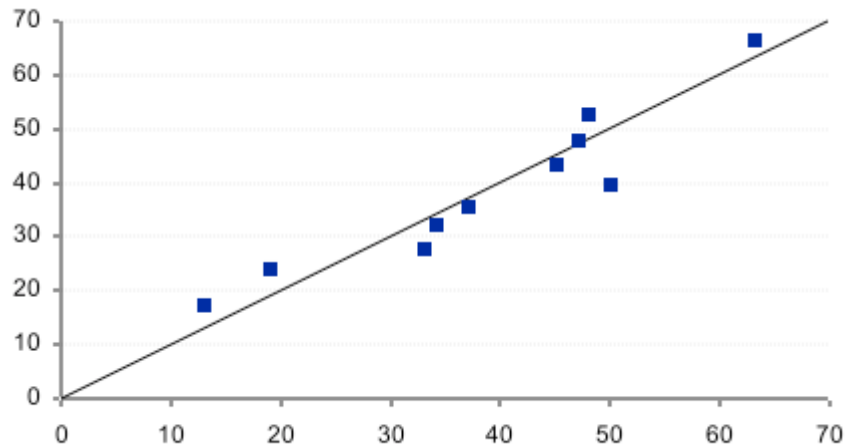
A partir del modelo ajustado cuyos coeficientes se muestran en la Tabla 12 vamos a construir un nomograma que nos permita calcular la probabilidad de obtener una prueba de embarazo positiva en el primer ciclo a partir de las variables basales incluidas en el presente estudio. La Figura 15 muestra el nomograma ajustado, en el que podemos observar gráficamente la probabilidad de prueba de embarazo positivo según los valores observados en las covariables consideradas en el modelo. Para ello basta con localizar, para cada una de las cinco variables incluidas en el modelo final, los puntos asignados a los valores observados. En la Figura 14 se han utilizado las siguientes etiquetas en las variables categóricas: diagnóstico de infertilidad (Causa idiopática = D1, Endometriosis = D2, Insuficiencia ovárica primaria = D3, Factor tuboperitoneal = D4, Disovulación = D5, Factor Masculino = D6, Abortos de Repetición=D7, Otros diagnósticos = D8), antecedentes reproductivos (Sin gestaciones anteriores = A1, Gestaciones sin nacimiento = A2, Gestaciones con nacimiento = A3), tratamiento utilizado (FIV = T1, Ovorreceptora = T2, Otros = T3) y reserva ovárica (Baja = R0, Media = R1, Alta = R2, SOP = R3). Las categorías D5, D6 y D8 tienen la misma puntuación que la categoría D3, que es la que se muestra en la Figura 15. Por ejemplo, supongamos que tenemos una mujer de 40 años con un diagnóstico de infertilidad de endometriosis, con gestaciones anteriores con nacimiento, tratada con FIV y con una reserva ovárica baja. Según el nomograma previo, a la edad de la mujer le corresponderían 43 puntos, al diagnóstico 14 puntos, a los antecedentes 17 puntos, al tratamiento 0 puntos y a la reserva ovárica 0 puntos. En total tendría asignados 74 puntos, a los que les corresponden una probabilidad de prueba positiva en el test de embarazo en el primer ciclo algo superior al 30%.

*Figura 15. Nomograma del modelo predictivo asociado a los coeficientes mostrados en la Tabla 12.*



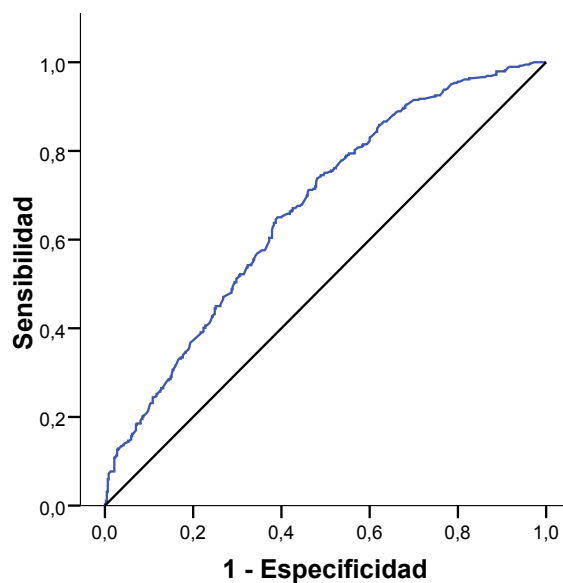
Para evaluar la validez del modelo propuesto en la Tabla 12 se analiza su calibración y su capacidad de discriminación. Para evaluar la calibración del modelo se ha llevado a cabo la prueba de Hosmer-Lemeshow, que compara el número de mujeres para las que el modelo estima una prueba de embarazo positiva y las que realmente presentan este signo en la prueba para cada uno de los diez deciles de riesgo según el modelo ajustado. La Figura 16 muestra la curva de calibración obtenida en este caso. El estadístico de Hosmer-Lemeshow asociado es 11,110 (p-valor = 0,196), por lo que aceptamos la correcta calibración del modelo.

*Figura 16. Curva de calibración asociada al modelo multivariante ajustado para predecir la probabilidad de una prueba de embarazo positiva.*



Para evaluar la capacidad discriminativa del modelo propuesto se calcula el área bajo la curva ROC asociado a las probabilidades de prueba de embarazo positiva estimadas por el modelo. La Figura 17 muestra la curva ROC asociada al procedimiento diagnóstico asociado al modelo multivariante dado en la Tabla 12. El área bajo la curva ROC asociada es 0,670 (IC95% 0,634-0,705). Si establecemos un procedimiento diagnóstico de prueba de embarazo positiva en el primer ciclo a partir del modelo multivariante dado en la Tabla 12, considerando como positivo aquella situación donde el modelo asigna una probabilidad de prueba positiva mayor o igual a 44,5%, obtenemos la prueba diagnóstica que maximiza el índice de Youden con una sensibilidad del 65,0% y una especificidad del 60,9%. En cualquier caso el modelo obtenido tiene un importante valor explicativo, estableciendo relaciones independientes entre diferentes factores presentes en las mujeres y la obtención de una prueba de embarazo positiva en el primer ciclo. No obstante, su valor predictivo es limitado, debiendo incluirse algunas otras covariables que permitan discriminar mejor las mujeres que finalmente tendrán una prueba de embarazo positiva.

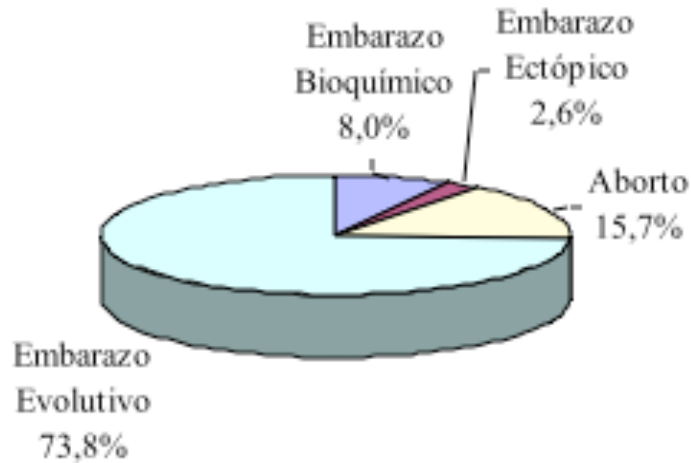
*Figura 17. Curva ROC asociada al modelo multivariante ajustado para predecir la probabilidad de una prueba de embarazo positiva.*



### 3.2 Embarazo evolutivo en el primer ciclo:

En la Tabla 8 hemos visto que, de las 859 mujeres incluidas en el estudio, 389 (45,3%) logran una prueba de embarazo positiva en el primer ciclo. De ellas, 287 (73,8%) alcanzan un embarazo evolutivo, mientras que las 102 (26,2%) restantes no logran un embarazo evolutivo. Por tanto, tenemos en el primer ciclo un porcentaje de embarazos evolutivos del 33,4% (IC95% 30,3-36,6%) respecto del total de mujeres, y del 73,8% (IC95% 69,4%-78,2%) respecto a las mujeres embarazadas. La Figura 18 muestra los porcentajes observados sobre las mujeres con una prueba de embarazo positiva.

*Figura 18. Evolución del embarazo en las mujeres con embarazo en el primer ciclo.*



La Tabla 13 compara las características de las mujeres con embarazo evolutivo y no evolutivo para las mujeres con una prueba de embarazo positivo en el primer ciclo. En ella se puede ver que las mujeres con embarazo evolutivo tienen una edad media 1,2 años inferior a las que tienen un embarazo no evolutivo. También se observa que los valores de histerometría ecográfica son mayores en las mujeres con embarazo evolutivo, con una diferencia media de 0,24 cm. Lo mismo ocurre respecto a los valores de DIO, que son mayores en el grupo de mujeres con embarazo evolutivo respecto a las que tienen embarazo no evolutivo, con una diferencia media de 0,28 cm. El cociente del valor del DIO entre la histerometría ecográfica, multiplicado por 100, también parece estar muy relacionada con la consecución de un embarazo evolutivo, con un mayor porcentaje de embarazos evolutivos en las mujeres con cocientes mayores. La posición uterina retro parece dificultar la evolución del embarazo, aunque hay que tener en cuenta el reducido número de mujeres con prueba de embarazo positivo que presentan esta característica. El resto de características son bastante similares entre ambos grupos, por lo que parece que, una vez se logra un valor positivo en la prueba de embarazo, la influencia de todas estas características en que el embarazo sea evolutivo es muy reducida.

*Tabla 13. Descripción del embarazo en el primer ciclo según evolución del embarazo.*

	Total	No evolutivo	Evolutivo
Mujeres embarazadas	389 (100%)	102 (26,2%)	287 (73,8%)

### Histerometría ecográfica (cm)

Media (DT)	7,18 (0,72)	7,00 (0,78)	7,24 (0,69)
Mediana (RI)	7,2 (6,7-7,5)	7,0 (6,5-7,4)	7,2 (6,7-7,6)
<=6,6	87 (22,4%)	31 (35,6%)	56 (64,4%)
>6,6 y <=7,1	103 (26,5%)	29 (28,2%)	74 (71,8%)
>7,1 y <=7,6	114 (29,3%)	25 (21,9%)	89 (78,1%)
>7,6	85 (21,9%)	17 (20,0%)	68 (80,0%)

### DIO (cm)

Media (DT)	2,90 (0,52)	2,69 (0,51)	2,97 (0,50)
Mediana (RI)	2,9 (2,5-3,2)	2,6 (2,4-3,0)	2,9 (2,7-3,3)
<=2,4	78 (20,1%)	37 (47,4%)	41 (52,6%)
>2,4 y <=2,8	113 (29,0%)	31 (27,4%)	82 (72,6%)
>2,8 y <=3,2	102 (26,2%)	18 (17,6%)	84 (82,4%)
>3,2	96 (24,7%)	16 (16,7%)	80 (83,3%)

### Grosor endometrial (mm)

Media (DT)	10,6 (1,88)	10,6 (1,73)	10,7 (1,93)
Mediana (RI)	10,0 (9,0-12,0)	10,3 (9,3-12,0)	10,0 (9,0-12,0)
<=9	99 (25,4%)	24 (24,2%)	75 (75,8%)
>9 y <=10	98 (25,2%)	27 (27,6%)	71 (72,4%)
>10 y <=12	123 (31,6%)	35 (28,5%)	88 (71,5%)
>12	69 (17,7%)	16 (23,2%)	53 (76,8%)

### Cociente 100\* DIO / Histerometría

Media (DT)	40,5 (6,85)	38,4 (5,79)	41,2 (7,06)
Mediana (RI)	40,3 (35,7-45,0)	37,8 (34,3-42,5)	41,7 (36,5-45,6)
<=35	87 (22,4%)	34 (39,1%)	53 (60,9%)
>35 y <=40	104 (26,7%)	33 (31,7%)	71 (68,3%)
>40 y <=45	102 (26,2%)	22 (21,6%)	80 (78,4%)
>45	96 (24,7%)	13 (13,5%)	83 (86,5%)

### Posición uterina

Ante	320 (82,3%)	78 (24,4%)	242 (75,6%)
Indiferente	41 (10,5%)	12 (29,3%)	29 (70,7%)
Retro	28 (7,2%)	12 (42,9%)	16 (57,1%)

### Reserva ovárica

Baja / SOP	203 (52,2%)	56 (27,6%)	147 (72,4%)
Normal	141 (36,2%)	37 (26,2%)	104 (73,8%)
Alta	45 (11,6%)	9 (20,0%)	36 (80,0%)

---

La Tabla 14 permite evaluar la capacidad predictiva de cada una de las características recogidas para predecir un embarazo evolutivo en las mujeres con una prueba de embarazo positiva en el primer ciclo. En ella se exponen los coeficientes de cada uno de los modelos de regresión ajustados para predecir la probabilidad de un embarazo evolutivo. Podemos ver que tanto la edad (p-valor = 0,036) como el valor del DIO (p-valor < 0,001) son factores pronóstico para predecir el embarazo evolutivo, mientras que la histerometría ecográfica presenta unos valores que rozan la significación estadística (p-valor = 0,077). La edad actúa como un factor protector de la evolución del embarazo (es decir, a mayor edad menor es la probabilidad de que el embarazo observado sea evolutivo), mientras que el valor del DIO es un factor precursor de la evolución del embarazo (por lo tanto a mayor DIO, mayor es la probabilidad de que el embarazo sea evolutivo). El resto de características consideradas en este estudio no influyen sobre la evolución del embarazo.

*Tabla 14. Ajuste de modelos predictivos univariantes de la probabilidad de embarazo evolutivo en las mujeres embarazadas en el primer ciclo.*

	N	OR	IC 95%		p-valor
Edad	389	0,948	0,901	0,996	<b>0,036</b>
IMC	389	1,029	0,968	1,093	0,355
Historia fecundidad anterior					0,814
Ninguna gestación	225 (línea base)				
Gestaciones sin nacimiento	105	0,848	0,505	1,426	0,534
Gestaciones con nacimiento	59	0,995	0,515	1,923	0,989
Diagnóstico					0,546
Causa idiopática	42 (línea base)				
Endometriosis	18	0,923	0,267	3,187	0,899
IOP	134	0,805	0,369	1,756	0,585
Factor tuboperitoneal	16	1,538	0,367	6,435	0,556
Disovulación	13	1,952	0,372	10,226	0,429
Factor masculino	103	1,473	0,634	3,423	0,369
Abortos de repetición	19	0,769	0,235	2,520	0,664
Otros diagnósticos	44	0,760	0,298	1,938	0,566
Diagnóstico pareja					0,461
Normozoospermia	176 (línea base)				

Sin Pareja	22	0,694	0,274	1,757	0,441
Azoospermia	13	1,323	0,349	5,007	0,680
Otras alteraciones	178	1,326	0,822	2,140	0,248
<hr/>					
Técnica empleada					0,934
FIV	248 (línea base)				
Ovorrreceptora	138	0,915	0,572	1,464	0,712
Otras	3	-	-	-	-
<hr/>					
Histerometría ecográfica (cm)					0,077
<=6,6	87 (línea base)				
>6,6 y <=7,1	103	1,413	0,765	2,610	0,270
>7,1 y <=7,6	114	1,971	1,056	3,678	0,033
>7,6	85	2,214	1,112	4,411	0,024
<hr/>					
DIO (cm)					<0,001
<=2,4	78 (línea base)				
>2,4 y <=2,8	113	2,387	1,301	4,380	0,005
>2,8 y <=3,2	102	4,211	2,143	8,278	<0,001
>3,2	96	4,512	2,248	9,058	<0,001
<hr/>					
Grosor endometrial (mm)		1,013	0,898	1,144	0,817
<=9	99 (línea base)				
>9 y <=10	98	0,841	0,444	1,593	0,596
>10 y <=12	123	0,805	0,440	1,472	0,480
>12	69	1,060	0,514	2,186	0,875
<hr/>					
Cociente 100*DIO / Histerometría					0,001
<=35	87 (línea base)				
>35 y <=40	104	1,380	0,760	2,506	0,290
>40 y <=45	102	2,333	1,231	4,419	0,009
>45	96	4,096	1,981	8,466	<0,001

	N	OR	IC 95%	p-valor	
Posición uterina				0,101	
Ante	320(línea base)				
Indiferente	41	0,779	0,379	1,599	0,496
Retro	28	0,430	0,195	0,948	0,036
<hr/>					
Reserva ovárica				0,581	
Baja/SOP	203(línea base)				
Normal	141	1,071	0,659	1,740	0,782
Alta	45	1,524	0,690	3,366	0,298



A partir de los resultados observados en la Tabla 14 se ha construido un modelo multivariante que permita modelizar la probabilidad de un embarazo evolutivo entre mujeres con una prueba de embarazo positiva en el primer ciclo. Para ello se han considerado como factores pronóstico candidatos aquellos factores significativos desde el punto de vista univariante para un nivel de significación del 10%. La Tabla 15 muestra el modelo ajustado utilizando un procedimiento secuencial hacia atrás con una probabilidad de entrada y salida del 5%. En el modelo final podemos ver que se ha introducido la edad, la histerometría ecográfica y el cociente del DIO entre la histerometría como factores pronóstico de embarazo evolutivo.

*Tabla 15. Ajuste de un modelo predictivo multivariante de la probabilidad de embarazo evolutivo en el primer ciclo con prueba de embarazo positiva.*

	Modelo univariante				Modelo univariante				
	N	OR	IC 95%	p-valor	OR	IC 95%	p-valor		
Edad	389	0,948	0,901	0,996	<b>0,036</b>	0,949	0,900	1,000	<b>0,049</b>
Histerometría ecográfica (cm)					0,077				0,012
<=6,6	87(línea base)					(línea base)			
>6,6 y <=7,1	103	1,413	0,765	2,610	0,270	1,605	0,843	3,053	0,150
>7,1 y <=7,6	114	1,971	1,056	3,678	0,033	2,091	1,089	4,012	0,027
>7,6	85	2,214	1,112	4,411	0,024	3,338	1,585	7,028	0,002
DIO (cm)					<b>&lt;0,001</b>				0,252
<=2,4	78(línea base)					(línea base)			
>2,4 y <=2,8	113	2,387	1,301	4,380	0,005				0,288
>2,8 y <=3,2	102	4,211	2,143	8,278	<0,001				0,291
>3,2	96	4,512	2,248	9,058	<0,001				0,091
Cociente 100*DIO / Histerometría					<b>0,001</b>				<b>&lt;0,001</b>
<=35	87(línea base)					(línea base)			
>35 y <=40	104	1,380	0,760	2,506	0,290	1,613	0,860	3,026	0,136
>40 y <=45	102	2,333	1,231	4,419	0,009	2,810	1,432	5,516	0,003
>45	96	4,096	1,981	8,466	<0,001	4,984	2,330	10,660	<0,001

### 3.3 Nacimientos en el primer ciclo:

Como hemos visto en la Tabla 8, de las 859 mujeres incluidas en el estudio, se han observado 287 con un embarazo evolutivo en el primer ciclo. De ellas, conocemos el resultado final del ciclo en 120 mujeres, de las que 104 tienen un nacimiento y 15 dos nacimientos.

### 4. Análisis del segundo ciclo aplicado:

Como se vio en la Figura 5, de las 859 mujeres inicialmente incluidas en el estudio, se ha realizado un segundo ciclo reproductivo en 174 mujeres (20,3%), mientras que las 685 mujeres restantes abandonan el proceso tras el primer ciclo (334 con prueba de embarazo negativa, 74 con prueba de embarazo positiva pero sin embarazo evolutivo y 277 con prueba de embarazo positiva y embarazo evolutivo). A continuación, analizamos el éxito o fracaso del segundo ciclo, teniendo en cuenta el resultado obtenido en el primer ciclo.

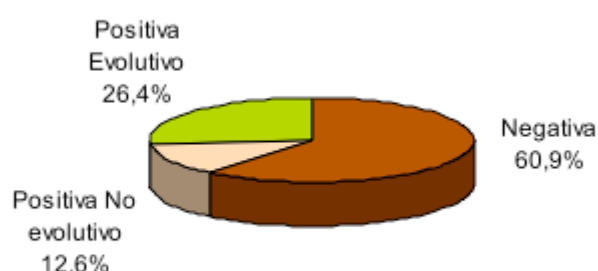
La Tabla 16 muestra el resultado de las 174 mujeres sometidas a un segundo ciclo reproductivo, teniendo en cuenta el resultado que obtuvieron en el primer ciclo. Se observa que un 39,1% de las mujeres logra una prueba positiva en el segundo ciclo, mientras que las 60,9% restantes no lo logra. El porcentaje de éxitos aumenta entre las mujeres que lograron un signo positivo en la primera (50,0%) frente a las que no lo lograron (36,0%). La Figura 19 muestra la distribución de resultados en este segundo ciclo.

*Tabla 16. Distribución de resultados del segundo ciclo en función del resultado del primer ciclo.*

Primer ciclo

	Total	Prueba negativa	Prueba positiva	Embarazo no evolutivo	Embarazo evolutivo
Segundo ciclo	174 (100)%	136 (100%)	38 (100%)	28 (100%)	10 (100%)
Prueba negativa	106 (60,9%)	87 (64,0%)	19 (50,0%)	13 (46,4%)	6 (60,0%)
Prueba positiva	68 (39,1%)	49 (36,0%)	19 (50,0%)	15 (53,6%)	4 (40,0%)
No evolutivo	22 (12,6%)	19 (14,0%)	3 (7,9%)	2 (7,1%)	1 (10,0%)
Evolutivo	46 (26,4%)	30 (22,1%)	16 (42,1%)	13 (46,4%)	3 (30,0%)

Figura 19. Resultados del segundo ciclo de reproducción.



#### 4.1 Prueba de embarazo positiva en el segundo ciclo:

En la Figura 19 se visualiza que, de las 174 mujeres que reciben un segundo ciclo, se obtiene una prueba positiva de embarazo en 68 de ellas (39,1%) (IC95% 31,8-46,4%). Más adelante, comparamos las mujeres con una prueba positiva y negativa en el segundo ciclo realizado. La Tabla 17 muestra los valores registrados, tanto para el total como para cada uno de los dos grupos de mujeres. Además de las variables relacionadas con las características de la mujer (edad, IMC, historia reproductiva anterior al inicio del proceso de programa de fertilidad, diagnóstico de infertilidad, diagnóstico de infertilidad de la pareja), se han incluido las variables propias del ciclo analizado (técnica de fertilidad utilizada, histerometría ecográfica, DIO, grosor endometrial, posición uterina y reserva ovárica) y el resultado obtenido en el primer ciclo.

Tabla 17. Descripción del segundo ciclo según signo de la prueba de embarazo.

	Total	Prueba negativa	Prueba positiva
Mujeres	174 (100%)	106 (60,9%)	68 (39,1%)

Edad			
Media (DT)	37,2 (4,26)	38,0 (3,95)	36,0 (4,47)
Mediana (RI)	38 (34-40)	39 (35-40)	37 (33-39)
Índice de Masa Corporal			
Media (DT)	23,9 (3,80)	23,8 (3,78)	24,0 (3,84)
Mediana (RI)	23,0 (21,5-25,8)	23,0 (21,3-25,4)	23,1 (21,9-25,9)
Historia reproductiva anterior			
Ninguna gestación	92 (52,9%)	59 (64,1%)	33 (35,9%)
Gestaciones sin nacimiento	51 (29,3%)	29 (56,9%)	22 (43,1%)
Gestaciones con nacimiento	31 (17,8%)	18 (58,1%)	13 (41,9%)
Diagnóstico			
Causa idiopática	25 (14,4%)	18 (72,0%)	7 (28,0%)
Endometriosis	14 (8,0%)	10 (71,4%)	4 (28,6%)
IOP	53 (30,5%)	36 (67,9%)	17 (32,1%)
Factor tuboperitoneal	5 (2,9%)	2 (4,00%)	3 (60,0%)
Disovulación	4 (2,3%)	2 (50,0%)	2 (50,0%)
Factor masculino	44 (25,3%)	20 (45,5%)	24 (54,5%)
Abortos de repetición	3 (1,7%)	3 (100%)	0 (0,0%)
Otros diagnósticos	26 (14,9%)	15 (57,7%)	11 (42,3%)
Diagnóstico pareja			
Normozoospermia	78 (44,8%)	50 (64,1%)	28 (35,9%)
Sin Pareja	17 (9,8%)	10 (58,8%)	7 (41,2%)
Azoospermia	6 (3,4%)	4 (66,7%)	2 (33,3%)
Otras alteraciones	73 (42,0%)	42 (57,5%)	31 (42,5%)
Técnica empleada			
FIV	122 (70,1%)	74 (60,7%)	48 (39,3%)
Ovorrreceptora	50 (28,7%)	31 (62,0%)	19 (38,0%)
Otras	2 (1,1%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)
Histerometría ecográfica (cm)			
Media (DT)	7,15 (0,74)	7,11 (0,75)	7,22 (0,73)
Mediana (RI)	7,1 (6,7-7,6)	7,0 (6,6-7,5)	7,2 (6,8-7,7)
<=6,6	42 (24,1%)	27 (64,3%)	15 (35,7%)
>6,6 y <=7,1	48 (27,6%)	32 (66,7%)	16 (33,3%)
>7,1 y <=7,6	41 (23,6%)	24 (58,5%)	17 (41,5%)
>7,6	43 (24,7%)	23 (53,5%)	20 (46,5%)
DIO (cm)			

Media (DT)	2,80 (0,57)	2,77 (0,58)	2,85 (0,57)
Mediana (RI)	2,7 (2,4-3,1)	2,7 (2,3-3,0)	2,8 (2,5-3,3)
<=2,4	51 (29,3%)	34 (66,7%)	17 (33,3%)
>2,4 y <=2,8	49 (28,2%)	31 (63,3%)	18 (36,7%)
>2,8 y <=3,2	35 (20,1%)	20 (57,1%)	15 (42,9%)
>3,2	39 (22,4%)	21 (53,8%)	18 (46,2%)
<b>Grosor endometrial (mm)</b>			
Media (DT)	10,7 (1,88)	10,7 (2,05)	10,7 (1,58)
Mediana (RI)	10,5 (9,2-12,0)	10,0 (9,0-12,0)	10,8 (10,0-11,8)
<=9	42 (24,1%)	32 (76,2%)	10 (23,8%)
>9 y <=10	40 (23,0%)	23 (57,5%)	17 (42,5%)
>10 y <=12	58 (33,3%)	28 (48,3%)	30 (51,7%)
>12	34 (19,5%)	23 (67,6%)	11 (32,4%)

	Total	Prueba negativa	Prueba positiva
<b>Cociente DIO / Histerometría</b>			
Media (DT)	39,1 (6,35)	38,8 (6,01)	39,5 (6,86)
Mediana (RI)	38,2 (34,6-43,0)	37,9 (34,7-42,7)	40,0 (34,2-44,1)
<=35	52 (29,9%)	31 (59,6%)	21 (40,4%)
>35 y <=40	52 (29,9%)	37 (71,2%)	15 (28,8%)
>40 y <=45	39 (22,4%)	19 (48,7%)	20 (51,3%)
>45	31 (17,8%)	19 (61,3%)	12 (38,7%)
<b>Posición uterina</b>			
Ante	143 (82,2%)	84 (58,7%)	59 (41,3%)
Indiferente	17 (9,8%)	12 (70,6%)	5 (29,4%)
Retro	14 (8,0%)	10 (71,4%)	4 (28,6%)
<b>Reserva ovárica</b>			
Baja (< 5 fol antral)	94 (54%)	66 (70,2%)	28 (29,8%)
Normal (5-10 fol antral)	61 (35,1%)	30 (49,2%)	31 (50,8%)
Alta (>10 fol antral)	11 (6,3%)	6 (54,5%)	5 (45,5%)
SOP	8 (4,6%)	4 (50,0%)	4 (50,0%)
<b>Resultado ciclo anterior</b>			
Negativo	136 (78,2%)	87 (64,0%)	49 (36,0%)
Positivo No Evolutivo	28 (16,1%)	13 (46,4%)	15 (53,6%)

Positivo Evolutivo

10 (5,7%)

6 (60,0%)

4 (40,0%)

---

Como antes, se evalúa la relación de cada una de estas características con la obtención de una prueba positiva en el segundo ciclo. Para ello, se ajusta un modelo de regresión logística univariante que modelice la probabilidad de un signo positivo en la prueba de embarazo del segundo ciclo según los valores de cada variable descrita en la Tabla 17. La Tabla 18 muestra los OR ajustados, los intervalos de confianza con un nivel de confianza del 95% para cada coeficiente y la significación de cada variable. Para este análisis se han recodificado alguna de las categorías que incluyen un menor número de mujeres para algunas de las variables involucradas, ya que únicamente el 20,3% de las mujeres incluidas en el estudio recibe un segundo ciclo. En la Tabla 18 se observa que la edad es un importante factor pronóstico de éxito en el segundo ciclo, entendiendo éxito como la consecución de una prueba positiva de embarazo. Se ve que, a mayor edad, menor es la probabilidad de obtener una prueba positiva, disminuyendo en un 10,6% de media la probabilidad de quedar embarazada respecto a una mujer con un año menos. También, se observan diferencias respecto al diagnóstico de fertilidad de la mujer, con un porcentaje de pruebas positivas muy superior en las pacientes con diagnóstico de fallo tuboperitoneal, disovulación o factor masculino respecto a las mujeres con diagnóstico de causa idiopática o endometriosis. Se observa que, también, el grosor endometrial es un factor significativo, con un porcentaje de pruebas positivas significativamente mayor en las pacientes con un grosor endometrial entre 10 y 12 mm, respecto a las mujeres con grosor menor o igual a 9 mm. Por último, la reserva ovárica es un factor significativo, con mayores porcentajes de pruebas positivas en las pacientes con reserva ovárica normal o alta respecto a las mujeres con SOP o baja. También hay que indicar que, respecto al resultado del ciclo anterior, se observa una mayor probabilidad de prueba positiva entre las mujeres con una prueba positiva en el ciclo anterior, pero estas diferencias no son significativas aunque se debe subrayar el reducido número de mujeres con una prueba positiva en el primer ciclo que se han sometido a un segundo ciclo. Algo similar ocurre

con la posición uterina, donde las mujeres con una posición anterior tienen mayor probabilidad que las mujeres con retro o indiferente, aunque tenemos un número de mujeres con posiciones no anteriores muy bajo que no permite detectar diferencias significativas.

*Tabla 18. Ajuste modelos univariantes para prueba positiva segundo ciclo.*

	N	OR	IC(95%)		p-valor
Edad	174	0,894	0,828	0,965	<b>0,004</b>
Índice de Masa Corporal	174	1,015	0,937	1,100	0,710
Historia reproductiva anterior					0,358
Ninguna gestación	92	(línea base)			
Alguna gestación	82	1,331	0,723	2,452	
Diagnóstico					<b>0,041</b>
Causa idiopática, endometriosis	39	(línea base)			
IOP	53	1,202	0,486	2,971	0,690
Tuboperitoneal, Disovulación, F. Masculino	53	3,076	1,272	7,434	0,013
Abortos de repetición y otros diagnósticos	29	1,556	0,559	4,332	0,398
Diagnóstico pareja					0,711
Normozoospermia	78	(línea base)			
Sin Pareja, Azoospermia	23	1,148	0,441	2,988	0,777
Otras alteraciones	73	1,318	0,684	2,538	0,409
Técnica empleada					0,853
FIV, otras	124	(línea base)			
Ovorrreceptora	50	0,938	0,478	1,843	
Resultado ciclo anterior					0,121
Negativo	136	(línea base)			
Positivo	38	1,776	0,859	3,669	
Histerometría ecográfica (cm)		1,211	0,801	1,833	0,364
Categorizado					0,583
≤6,6	42	(línea base)			
>6,6 y ≤7,1	48	0,900	0,377	2,150	0,813
>7,1 y ≤7,6	41	1,275	0,526	3,091	0,591
>7,6	43	1,565	0,656	3,737	0,313
DIO (cm)		1,293	0,760	2,201	0,343

Categorizado					0,606
<=2,4	51	(línea base)			
>2,4 y <=2,8	49	1,161	0,510	2,643	0,722
>2,8 y <=3,2	35	1,500	0,618	3,642	0,370
>3,2	39	1,714	0,727	4,041	0,218
Grosor endometrial (mm)	174	1,026	0,872	1,207	0,757
Categorizado					<b>0,036</b>
<=9	42	(línea base)			
>9 y <=10	40	2,365	0,917	6,099	0,075
>10 y <=12	58	3,429	1,426	8,243	0,006
>12	34	1,530	0,557	4,203	0,409
Posición uterina					0,209
Ante	143	(línea base)			
Indiferente / Retro	31	0,582	0,250	1,354	
Reserva ovárica					<b>0,014</b>
Baja, SOP	102	(línea base)			
Normal, Alta	72	2,187	1,173	4,079	

La Tabla 19 muestra el resultado de un ajuste multivariante, incluyendo en el mismo aquellos factores significativos que se muestran en la Tabla 18 para un nivel de significación del 10%. Se visualiza que tanto la edad como el grosor endometrial son factores significativos independientes para predecir la probabilidad de un segundo ciclo con signo positivo en la prueba de embarazo.

*Tabla 19. Ajuste modelo multivariante para prueba positiva segundo ciclo.*

	Modelo univariante			Modelo multivariante				
	OR	IC(95%)	p-valor	OR	IC(95%)	p-valor		
Edad	0,894	0,828	0,965	<b>0,004</b>	0,889	0,821	0,962	0,004
Diagnóstico				<b>0,041</b>				0,204
Idiopática, endometriosis (línea base)								(línea base)
IOP	1,202	0,486	2,971	0,690				0,608
Tubop., Disov. F. masc.	3,076	1,272	7,434	0,013				0,077
Ab. repetit. y otros diag.	1,556	0,559	4,332	0,398				0,709
Grosor endometrial (mm.)				<b>0,036</b>				0,033
<=9				(línea base)				(línea base)



>9 y <=10	2,365	0,917	6,099	0,075	2,387	0,904	6,302	0,079
>10 y <=12	3,429	1,426	8,243	0,006	3,338	1,355	8,224	0,009
>12	1,530	0,557	4,203	0,409	1,263	0,446	3,577	0,660
Reserva ovárica				<b>0,014</b>				0,094
Baja, SOP	(línea base)			(línea base)				
Normal, Alta	2,187	1,173	4,079					

#### 4.2 Embarazo evolutivo en el segundo ciclo:

Como hemos visto en la Tabla 16, únicamente 68 mujeres de las 174 sometidas a un segundo ciclo de reproducción han conseguido una prueba positiva en el test de embarazo en dicho ciclo. Luego se ha obtenido un embarazo evolutivo en un 26,4% (IC95% 19,8-33,1%) respecto del total de mujeres a las que se les ha aplicado un segundo ciclo, y un 67,6% (IC95% 56,2-79,1%) respecto del total de mujeres embarazadas en el segundo ciclo.

Dado que el número de mujeres en esta situación es muy reducido, vamos a describir únicamente las mujeres con embarazo evolutivo y no evolutivo. La Tabla 20 muestra los estadísticos de resumen de las principales variables recogidas en el presente estudio.

*Tabla 20. Descripción de las mujeres con prueba de embarazo positiva en el segundo ciclo según evolución del embarazo.*

	Total	No evolutivo	Evolutivo
Mujeres con prueba positiva	68 (100%)	22 (32,4%)	46 (67,6%)
Edad			
Media (DT)	36,0 (4,47)	37,1 (4,55)	35,5 (4,39)
Mediana (RI)	37 (33-39)	38 (36-39)	36 (32-38)
Índice de Masa Corporal			
Media (DT)	24,0 (3,84)	23,6 (3,5)	24,2 (4,02)
Mediana (RI)	23 (22-26)	23 (21-26)	23 (22-27)
Historia fecundidad anterior			

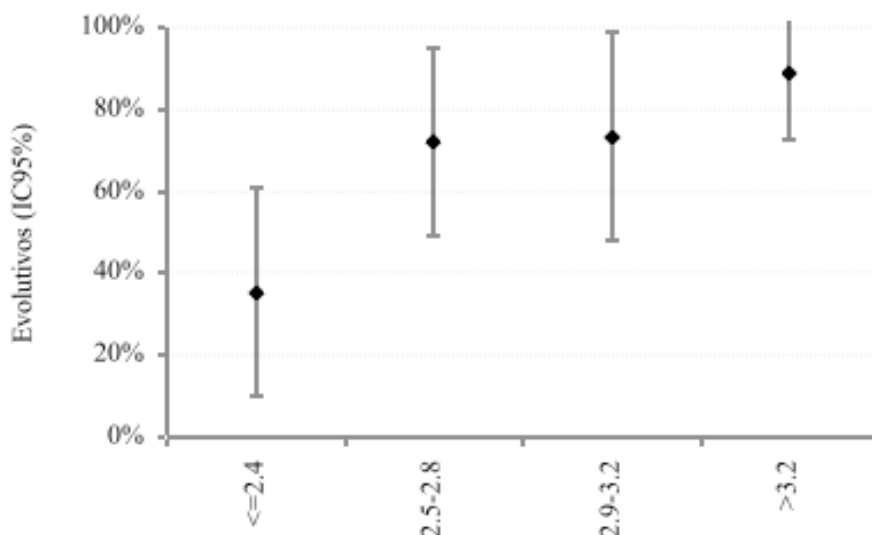
Ninguna gestación	33 (48,5%)	9 (27,3%)	24 (72,7%)
Gestaciones sin nacimiento	22 (32,4%)	9 (40,9%)	13 (59,1%)
Gestaciones con nacimiento	13 (19,1%)	4 (30,8%)	9 (69,2%)
<b>Diagnóstico</b>			
Causa idiopática	7 (10,3%)	1 (14,3%)	6 (85,7%)
Endometriosis	4 (5,9%)	1 (25,0%)	3 (75,0%)
IOP	17 (25,0%)	7 (41,2%)	10 (58,8%)
Factor tuboperitoneal	3 (4,4%)	0 (0,0%)	3 (100%)
Disovulación	2 (2,9%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)
Factor masculino	24 (35,3%)	10 (41,7%)	14 (58,3%)
Otros diagnósticos	11 (16,2%)	2 (18,2%)	9 (81,8%)
<b>Diagnóstico pareja</b>			
Normozoospermia	28 (41,2%)	9 (32,1%)	19 (67,9%)
Sin Pareja	7 (10,3%)	1 (14,3%)	6 (85,7%)
Azoospermia	2 (2,9%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)
Otras alteraciones	31 (45,6%)	11 (35,5%)	20 (64,5%)
<b>Técnica empleada</b>			
FIV	49 (72,1%)	16 (32,7%)	33 (67,3%)
Ovorrreceptora	19 (27,9%)	6 (31,6%)	13 (68,4%)
<b>Resultado ciclo anterior</b>			
Negativo	49 (72,1%)	19 (38,8%)	30 (61,2%)
Positivo No Evolutivo	15 (22,1%)	2 (13,3%)	13 (86,7%)
Positivo Evolutivo	4 (5,9%)	1 (25,0%)	3 (75,0%)
<b>Histerometría ecográfica (cm)</b>			
Media (DT)	7,22 (0,73)	7,05 (0,74)	7,3 (0,71)
Mediana (RI)	7,2 (6,8-7,7)	6,9 (6,5-7,7)	7,4 (6,8-7,7)
<=6,6	15 (22,1%)	6 (40,0%)	9 (60,0%)
>6,6 y <=7,1	16 (23,5%)	6 (37,5%)	10 (62,5%)
>7,1 y <=7,6	17 (25,0%)	4 (23,5%)	13 (76,5%)
>7,6	20 (29,4%)	6 (30,0%)	14 (70,0%)
<b>DIO (cm)</b>			
Media (DT)	2,85 (0,57)	2,59 (0,5)	2,98 (0,56)
Mediana (RI)	2,8 (2,5-3,3)	2,5 (2,2-3,0)	3 (2,6-3,4)
<=2,4	17 (25,0%)	11 (64,7%)	6 (35,3%)
>2,4 y <=2,8	18 (26,5%)	5 (27,8%)	13 (72,2%)
>2,8 y <=3,2	15 (22,1%)	4 (26,7%)	11 (73,3%)

>3,2	18 (26,5%)	2 (11,1%)	16 (88,9%)
	Total	No evolutivo	Evolutivo
Mujeres con prueba positiva	68 (100%)	22 (32,4%)	46 (67,6%)
Grosor endometrial (mm)			
Media (DT)	10,7 (1,58)	10,2 (1,54)	11,0 (1,53)
Mediana (RI)	10,8 (10,0-11,8)	10,3 (9,0-11,5)	11,0 (10,0-12,0)
<=9	10 (14,7%)	6 (60,0%)	4 (40,0%)
>9 y <=10	17 (25,0%)	5 (29,4%)	12 (70,6%)
>10 y <=12	30 (44,1%)	9 (30,0%)	21 (70,0%)
>12	11 (16,2%)	2 (18,2%)	9 (81,8%)
Cociente DIO / Histerometría			
Media (DT)	39,5 (6,86)	36,7 (5,70)	40,9 (7,00)
Mediana (RI)	40,0 (34,2-44,1)	36,5 (31,9-41,2)	40,4 (35,7-44,6)
<=35	21 (30,9%)	10 (47,6%)	11 (52,4%)
>35 y <=40	15 (22,1%)	6 (40,0%)	9 (60,0%)
>40 y <=45	20 (29,4%)	4 (20,0%)	16 (80,0%)
>45	12 (17,6%)	2 (16,7%)	10 (83,3%)
Posición uterina			
Ante	59 (86,8%)	20 (33,9%)	39 (66,1%)
Indiferente	5 (7,4%)	0 (0,0%)	5 (100%)
Retro	4 (5,9%)	2 (50,0%)	2 (50,0%)
Reserva ovárica			
Baja (< 5 fol antral)	28 (41,2%)	8 (28,6%)	20 (71,4%)
Normal (5-10 fol antral)	31 (45,6%)	10 (32,3%)	21 (67,7%)
Alta (>10 fol antral)	5 (7,4%)	3 (60%)	2 (40%)
SOP	4 (5,9%)	1 (25%)	3 (75%)

Aunque el número de mujeres en cada categoría es muy reducido, podemos ver que el valor del DIO parece influir sobre la evolución del embarazo, tal y cómo ocurría en el primer ciclo, con un menor porcentaje de embarazos evolutivos en las mujeres con valores de DIO menores o iguales a 2,4 cm. La Figura 20 muestra el porcentaje de embarazos evolutivos estimados para cada uno de los

estrados de DIO definidos sobre el total de mujeres embarazadas en el segundo ciclo.

*Figura 20. Distribución del porcentaje de mujeres con embarazo evolutivo respecto a las mujeres embarazadas en el segundo ciclo según el valor de DIO registrado.*



### 4.3 Nacimientos en el segundo ciclo:

Como hemos visto en la Tabla 16, de las 174 mujeres que se han sometido a un segundo ciclo, 68 tuvieron una prueba de embarazo positiva, de las que únicamente 46 dieron lugar a un embarazo evolutivo. De las 46 mujeres con embarazo evolutivo, conocemos su resultado en únicamente 11 de ellas, con 8 mujeres con un nacimiento simple y 3 mujeres con un nacimiento doble.

### 5. Análisis del resto de ciclos aplicados:

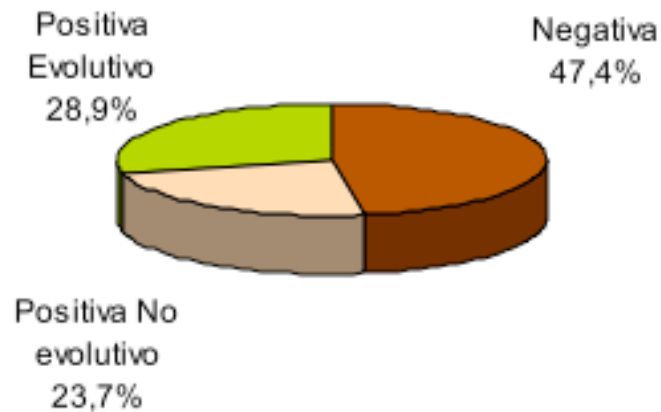
Como se ha visto en la Figura 5, únicamente 38 de las 859 mujeres reciben tres o más ciclos. Aquí, se resumen los valores obtenidos en cada uno de estos

ciclos. Debido al reducido número de mujeres involucradas, únicamente se describen los porcentajes de embarazos totales (pruebas de embarazo positivas) y de embarazos evolutivos.

### 5.1 Resultados obtenidos en el tercer ciclo:

Como se ha comentado anteriormente, 38 mujeres recibieron un tercer ciclo de reproducción. La Figura 21 muestra los resultados obtenidos en este ciclo.

*Figura 21. Resultados del tercer ciclo de reproducción.*

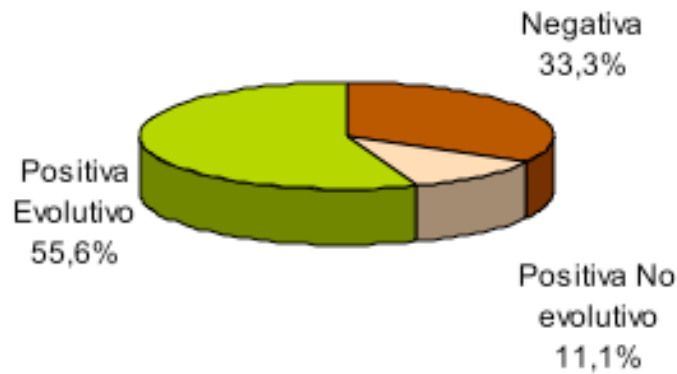


En la Figura 21 se puede ver que, de las 38 mujeres con un tercer ciclo, 20 tuvieron una prueba de embarazo positiva, por lo que tenemos un 52,6% de éxito en el ciclo (entendido como una prueba de embarazo positiva) (IC 95% 36,0-69,3%). También se observa embarazo evolutivo en 11 de las 38 mujeres analizadas, lo que da un porcentaje de embarazos evolutivos del 28,9% respecto del total (IC95% 13,8-44,1%), y del 55,0% respecto a las mujeres embarazadas (IC 95% 31,1-78,9%).

### 5.2 Resultados obtenidos en el cuarto ciclo:

Únicamente 9 mujeres recibieron un cuarto ciclo de reproducción. La Figura 22 muestra los resultados obtenidos en este ciclo.

Figura 22. Resultados del cuarto ciclo de reproducción.



En la Figura 22 se observa que, de las 9 mujeres con un cuarto ciclo, 6 tuvieron una prueba de embarazo positiva, por lo que se obtiene un 66,7% de éxito en el ciclo (entendido como una prueba de embarazo positiva) (IC 95% 28,2-100%). También se observa embarazo evolutivo en 5 de las 9 mujeres analizadas, lo que da un porcentaje de embarazos evolutivos del 55,6% respecto del total (IC95% 15,0-96,1%), y del 83,3% respecto a las mujeres embarazadas (IC 95% 40,5-100%). Se comprueba que a medida que se reduce el número de mujeres analizadas, aumenta la amplitud de los intervalos de confianza obtenidos para cada uno de los parámetros de interés, mostrando la drástica reducción en la calidad de las estimaciones obtenidas.

### 5.3 Resultados obtenidos en el quinto ciclo:

Por último, únicamente en 2 mujeres se ha llegado a aplicar un quinto ciclo. Ambas no habían obtenido ningún embarazo evolutivo en los cuatro ciclos anteriores. En el quinto ciclo, una obtiene una prueba de embarazo negativa y la otra un embarazo evolutivo.

## **DISCUSIÓN:**

Inicialmente este estudio tenía como objetivo definir aquellos úteros con histerometría menor de 6 cm y diámetro interostia (DIO) por debajo de 2,5 cm como úteros hipoplásicos y su asociación a menores tasas de gestación en tratamientos de reproducción asistida. Tras analizar los datos, los hallazgos destacados del presente trabajo son: la demostrada asociación del diámetro entre ambos ostium menor o igual a 2,4 cm con menores tasas de gestación y el nuevo cociente DIO/histerometría en cm por 100, mediante el cual, se pretende remarcar la importancia que está adquiriendo el hecho de, no tanto el tamaño, sino la proporcionalidad del útero como factor predictivo de gestación en pacientes que se van a someter a un tratamiento de reproducción asistida. Este último, es un dato de nueva relevancia que podría tener una amplia proyección en los tratamientos de reproducción aunque es una conclusión que debe ser reforzada por más estudios al respecto.

Existen, descritos en la literatura previamente, potenciales mecanismos subyacentes que determinan una baja probabilidad de gestación llegada a término en mujeres con medidas uterinas extremas, centrados en los valores de la histerometría. Estos potenciales mecanismos son múltiples e incluyen, como se ha visto en la bibliografía existente, explicaciones anatómicas y hormonales (141, 245-247).

En el 2011 en Estados Unidos, el 36% de todos los ciclos FIV, exceptuando las donaciones, resultaron en gestación y el 29%, en nacimientos vivos. Además, las tasas de embarazo y nacimientos vivos acumuladas tienden a aumentar a medida que se repiten ciclos de FIV, pero este crecimiento no es lineal (248). De hecho, estas tasas sufren un ligero descenso a partir del tercer y cuarto ciclo (249). Asimismo, el hecho de la transferencia de múltiples embriones, ha hecho que los resultados en fecundabilidad de los tratamientos de fertilidad sean ligeramente superiores a los ciclos de concepción natural en la población general. La tasa de éxito general en el trabajo aquí expuesto, entendida como un resultado positivo de la prueba de embarazo, es del 44,4% y un porcentaje de embarazo evolutivo del 32,3%. Obteniendo una tasa de éxito en el primer ciclo del 45,3%, del 39,1% en el segundo, 52,6% en el tercero, 66,7% en el cuarto y del

50% en el quinto. Además, se obtienen importantes diferencias en la probabilidad de prueba de embarazo positiva en el primer ciclo según la técnica empleada, con valores de éxito mayores en las mujeres ovorreceptoras respecto a las mujeres con FIV. Dato que concuerda con las mayores tasas de éxito, entendidas como nacidos vivos, de la ovodonación, pudiendo alcanzar hasta el 90% de las pacientes si se sometieran a varios ciclos (221).

La eficacia de los tratamientos FIV en la infertilidad se ilustró en un estudio bien diseñado en el cual parejas que planificaron su primer tratamiento de fertilidad eran randomizadas en un grupo que recibía tratamiento FIV durante 90 días frente a otro que no recibía tratamiento. Las tasas de nacimientos vivos fueron significativamente mayores en el grupo tratado: 20 de 68 (29%) versus 1 de 71 (1%) (250).

La causa de infertilidad afecta al resultado del tratamiento de reproducción asistida. Las tasas de gestación, para los tratamientos FIV, son clásicamente mayores en pacientes con disfunción ovárica y más bajas en aquellas con reserva ovárica reducida (40.4 versus 15.0%) (251). Con la evolución de las técnicas de reproducción y la aparición de la donación de células germinales, las pacientes con reserva ovárica reducida ven aumentadas sus posibilidades de éxito al someterse a estas técnicas. Por ejemplo, los resultados en cuanto a tasas de gestación o nacimientos vivos de las parejas sometidas a ICSI no difiere substancialmente de los ciclos FIV convencionales (200,252). Sin embargo, en todos los grupos por edad maternos, la tasa de nacidos vivos es ligeramente superior en los ciclos FIV sin ICSI (33.3% FIV versus 32.5% con ICSI). Las tasas de gestación con la donación de ovocitos son altas y los resultados gestacionales buenos como se ha expuesto con anterioridad al hablar de esta técnica (220,221). La probabilidad de implantación de un ovocito fecundado está relacionada con la edad de la mujer que lo produjo. Asimismo, el porcentaje de transferencias que finalizan en nacimientos vivos usando embriones procedentes de ovocitos propios disminuye a medida que aumenta la edad de la mujer. En cambio, desde que las donantes de ovocitos son típicamente de la década de los veinte o los treinta años, el porcentaje de transferencias que finaliza en nacimientos vivos para ciclos que usan ovocitos de donantes se mantiene constantemente alto, por encima del 50%, entre la mayoría de las mujeres de diferentes edades (253).



En el presente trabajo no se estudia si la probabilidad de obtener un test de gestación positivo de una paciente incluida en un grupo u otro de diagnóstico de infertilidad depende del tipo de técnica de reproducción asistida al que se someta en función de si es fecundación in vitro o donación de ovocitos. En la misma línea, el grupo de técnica otros con N tan reducida no aporta ningún tipo de información al trabajo realizado.

Las alteraciones o patologías médicas o ginecológicas además de jugar un papel en la probabilidad de gestación, pueden influir en la evolución de la misma. Aquellas parejas que se someten a tratamientos de reproducción tienen razonablemente una elevada incidencia de estas condiciones, no todas, por supuesto, por lo que el resultado gestacional está influido por ellas así como por el procedimiento en sí.

Los resultados de aquellas gestaciones concebidas por tratamientos de reproducción asistida son generalmente buenos. Sin embargo, existe un riesgo aumentado de gestaciones múltiples, parto pretérmino, y bajo peso al nacer.

Los fallos en las técnicas de reproducción asistida pueden ocurrir en cualquier paso de todo el procedimiento de la técnica, y con frecuencia la razón del fracaso no se conoce. Puede que los folículos no se desarrollen debido a una reserva ovárica baja. Puede que no se consiga una correcta aspiración de los ovocitos maduros por dificultades técnicas. O que el fracaso de la técnica sea causado por anomalías en el esperma o un defecto en la penetración de la zona pelúcida, un fallo en la activación del ovocito o, un problema en el ovocito mismo. Aún así, en la mayor parte de los ciclos, se obtienen embriones viables. En estos casos, en los que se consiguen embriones, si el ciclo falla, es debido, generalmente, a una deficiencia en la implantación que es la razón de mayor peso de fallo de esta técnica. Existen múltiples factores envueltos en la implantación embrionaria como son: la calidad de los embriones, la receptividad endometrial o la eficiencia de la transferencia (254).

Las tasas de mortalidad o morbilidad materna relacionadas con las técnicas de reproducción son bajas. Las complicaciones son debidas predominantemente a la estimulación ovárica y a la obtención de ovocitos, incluyendo, el síndrome de hiperestimulación, tromboembolismo, infección, sangrado abdominal (hemoperitoneo), torsión ovárica, reacciones alérgicas o problemas anestésicos (255,256). Si la técnica es

exitosa, la mujer se expone a los riesgos típicos relacionados con la gestación pero con mayor frecuencia para determinadas patologías como preeclampsia/eclampsia, hemorragia, tromboembolismo, sepsis, embolia de líquido amniótico, entre otras.

Centrando más la discusión en los resultados obtenidos, al analizar el resultado de la prueba de embarazo para el primer ciclo se obtiene que la edad es un factor muy significativo en el signo de la prueba de embarazo, con una probabilidad de embarazo significativamente mayor en las mujeres más jóvenes, disminuyendo por término medio un 4,3% la probabilidad de test de embarazo positivo de una mujer respecto a otra con una edad un año inferior. En el mismo análisis del segundo ciclo de tratamiento, observamos de nuevo el papel muy significativo de la edad, con un descenso medio de un 10,6% en la probabilidad de quedar embarazada de una mujer respecto a otra con un año menos. Como se ha expuesto con anterioridad, existe un límite de edad para iniciar un tratamiento de reproducción en los centros públicos establecido en 40 años. Otro de los requisitos para acceder a estos tratamientos, en estos centros, es haber estado un año manteniendo relaciones sexuales regulares sin contracepción. En cambio, en Estados Unidos, las pacientes mayores de 35 años ven limitado este periodo a seis meses como propone el Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (116) ya que en estas mujeres el tiempo corre en su contra.

La capacidad predictiva del índice de masa corporal (IMC), asimismo, roza la significación estadística, con una mayor probabilidad de embarazo para aquellas mujeres con valores de IMC entre 23 y 24. La asociación del IMC y el peso con la longitud uterina se apoya en el ambiente hiperestrogénico que genera la obesidad, en la cual, la estrona actúa como un factor de crecimiento (245-247). En el presente estudio no se encuentra asociación entre la histerometría y el IMC, con un coeficiente de correlación entre ambas variables insignificante ( $r = -0,009$ ,  $p\text{-valor} = 0,802$ ).

Los diagnósticos de esterilidad realizados sobre las pacientes incluidas en el trabajo difieren de otras clasificaciones publicadas de estudios poblacionales como sería el de Hull MG et al (120), ya comentado previamente, o el de Bhattacharya S et al (257). Esto se explica por la ausencia de requisitos estandarizados a la hora de agrupar a las pacientes ya sea por la dificultad de obtener un diagnóstico o porque se agrupen o no, bajo la misma nomenclatura diferentes diagnósticos, por ejemplo, la disovulación puede

incluir la insuficiencia ovárica primaria, el SOP y la endometriosis. Según los diagnósticos obtenidos en este trabajo se consiguen diferenciar tres grupos de pacientes: un 23,5% donde la esterilidad es exclusivamente de causa masculina, un 48,9% exclusivamente por factor femenino y un 27,6%, factor mixto. En la bibliografía consultada existe una amplia variedad de porcentajes al respecto, secundario, con elevada probabilidad, a la dificultad de conocer exactamente la prevalencia de esterilidad e infertilidad. En ocasiones los diagnósticos son sencillos de identificar pero en otras no. Los valores obtenidos en lo presentado se aproximan a los valores publicados por la SEGO que atribuye un 40% para la esterilidad exclusivamente masculina y femenina y un 20% al factor mixto. En cambio, difieren de lo publicado por la OMS en 1992 que atribuye el 35% al factor mixto, el 8% al factor exclusivamente masculino, el 37% al femenino y un 5% a causas idiopáticas.

También se observa una relación muy significativa entre el diagnóstico de la infertilidad de la mujer y la probabilidad de embarazo en el primer ciclo, con mayores probabilidades de embarazo entre las mujeres diagnosticadas de abortos de repetición, factor masculino o insuficiencia ovárica primaria. En el análisis del segundo ciclo de tratamiento se observa un porcentaje de pruebas positivas muy superior en las pacientes con diagnóstico de fallo tuboperitoneal, disovulación o factor masculino respecto a las mujeres con diagnóstico de causa idiopática o endometriosis. Estos resultados aún siendo significativos resultan dispares sin poder precisar si es debido a que la mayoría de las pacientes que se someten al primer ciclo no lo hacen en el segundo y difiere así, el valor del porcentaje de cada diagnóstico. Existe bibliografía que relaciona los abortos por un lado con la vascularización anómala a nivel útero-placentario hecho que también se postuló como causa de úteros de menor tamaño (258), pero esto, no ha sido hallado en el estudio y por otro; la que relaciona los abortos con el volumen uterino, dato que no se estudia en el presente trabajo (259,260).

Otra de las características consideradas en el análisis es la historia reproductiva anterior, que está relacionada significativamente con el signo de la prueba de embarazo en el primer ciclo. Se comprueba que las mujeres sin gestaciones anteriores presentan una probabilidad de embarazo significativamente menor que las mujeres con gestaciones anteriores. Este dato parece lógico ya que hace referencia al resultado del test de gestación no al hecho de que exista gestación evolutiva o incluso recién nacido a

término, hecho que eliminaría a las pacientes con abortos de repetición. Por tanto, si ha existido una prueba de embarazo positiva es más probable que obtengamos una segunda, también positiva. Lo mismo ocurre con los abortos, el hecho de tener un aborto previo hace más frecuente el siguiente, un 16% más, y las que han tenido dos, un 25% más de sufrir un tercero. Aún así, una paciente que haya tenido 3 abortos, tiene un 55% de probabilidad de tener un cuarto embarazo con éxito (261). Es importante recordar que no está descrito en la bibliografía consultada, si el valor de la histerometría difiere en una misma paciente de ser nuligesta a dejar de serlo, con lo cual, esto podría generar confusión y daría para un estudio aparte. Por tanto, al evaluar las tasas de éxito de los tratamientos de reproducción asistida es importante tener en cuenta las tasas de concepción de base con las que llegan a nosotros las pacientes.

Tanto en el primer ciclo como en el segundo, no se observan diferencias significativas en la probabilidad de una prueba de embarazo positiva según el diagnóstico de la pareja ni según la posición uterina. Estos resultados se apoyan en los obtenidos previamente en la literatura en 1994 y en 2003, en los que afirmaban que la posición del útero no afectaba adversamente ni las tasas de implantación ni las de gestaciones clínicas (141, 262).

Respecto a la capacidad predictiva de la histerometría ecográfica para el signo de la prueba de embarazo en el primer ciclo, en las mujeres consideradas, no se observan diferencias significativas. Estos datos contrastan con los resultados obtenidos en el estudio publicado por Hawkins en el 2013 (140), ellos observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la histerometría con una N destacada (8.981 ciclos), mayor que la que aquí se presenta, presentando tasas de gestación menores aquellas pacientes con úteros con valores de histerometría por debajo de 7.0 cm y por encima de 9.0 cm. Además presentaron en sus resultados que aquellas mujeres con tamaños uterinos menores de 6.0 cm asociaban más probabilidad de abortos espontáneos. Este último dato, tampoco se consigue evidenciar con las pacientes aquí estudiadas. El no encontrar diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la histerometría quizá esté en relación con el tamaño muestral, de hecho, en el estudio de Egbase (141), siendo el tamaño muestral que presentan similar al aquí estudiado, 807 pacientes, tampoco encuentran diferencias estadísticamente significativas. Ellos, en cambio, sí que describen una diferencia estadísticamente significativa para úteros con

histerometría menor de 7 cm en cuanto a tasas de gestación ectópica. Este último dato, no se evalúa específicamente en el presente trabajo por la baja tasa de gestación ectópica obtenida, 11 de 480 test de gestación positivos, un 1%. La valoración ecográfica de la histerometría se realiza al inicio del tratamiento de reproducción, previo a la administración de fármacos punto a tener en cuenta en futuras comparaciones. Otra cuestión a valorar es que la longitud uterina (desde el orificio cervical externo al fondo uterino) es una medida no específica compuesta por la longitud endometrial (del orificio cervical interno al fondo de la cavidad endometrial) y la longitud cervical (del orificio cervical externo al interno). Si la proporción de estos componentes, longitud cervical y endometrial, varía, posiblemente, podría causar confusión, sobre todo, dada la bien estudiada asociación entre un cuello uterino corto y los resultados adversos del embarazo (263,264).

El espesor medio de grosor endometrial obtenido es de 10,6 mm. El grosor endometrial no es un factor pronóstico significativo en el análisis del signo de la prueba de embarazo en el primer ciclo. No obstante, aparece como significativo en el segundo ciclo donde se observa un porcentaje de pruebas positivas significativamente mayor en las pacientes con un grosor endometrial entre 10 y 12 mm respecto a las mujeres con grosor menor o igual a 9 mm. Este dato hay que valorarlo teniendo en cuenta que únicamente el 20,3% de las mujeres incluidas en el estudio recibe un segundo ciclo. Los datos obtenidos concuerdan con varios artículos publicados recientemente que asocian tasas menores de gestación en pacientes con grosor endometrial por debajo de 7 mm (265-267). Las tasas de gestación son menores pero no nulas con estas cifras por lo que aún está por determinar si existe un límite inferior o superior del grosor endometrial por el que se deba interrumpir una técnica de reproducción. No se recoge como dato a estudio el patrón del grosor endometrial en cuanto a predicción de gestación, aunque como propone Zhao J et al (267) sí que afecta a los resultados gestacionales.

La media para el DIO obtenida con la muestra estudiada es de 2,8 cm. Respecto a su capacidad predictiva, se observa que no es significativa considerada como variable continua ya que no tiene un efecto lineal sobre la tasa de embarazo. Se comprueban mayores porcentajes de éxito en los valores centrales de la distribución en lugar de en los extremos. Al utilizarla categorizada, se observa un efecto predictor muy significativo, con tasas de embarazo en el primer ciclo mayores en las mujeres con

valores entre 2,4 y 3,2 cm. También, visualizando la figura 11 de los resultados se puede ver que los valores por encima de 3,5 cm de DIO asocian, a su vez, peores resultados en cuanto a tasas de embarazo sin llegar a la significación estadística. Sugiriendo a esta medición, sencilla y reproducible, como una nueva herramienta en el estudio de la receptividad uterina.

En cuanto a la capacidad predictiva del cociente DIO/histerometría x 100 en el primer ciclo de tratamiento se puede ver que los porcentajes son muy similares en cada grupo, siendo ligeramente superiores en el grupo de mujeres con un cociente entre 0,43 y 0,46. Se trata de la zona media alta, no los extremos, lo que puede dar una lectura de la proporcionalidad de los úteros en cuanto a su capacidad de obtener un resultado positivo en el test de gestación.

También se observan diferencias significativas en la capacidad predictiva según la reserva ovárica, con tasas de embarazo mayores en las mujeres con una reserva ovárica alta, tanto para el primer como para el segundo ciclo. La reserva ovárica estimada por el recuento de folículos antrales es un factor predictor de respuesta ovárica a la estimulación con gonadotropinas en una técnica de reproducción asistida aunque en la actualidad, la HAM está ocupando su lugar (268). Sin embargo, en este trabajo no se recogen las concentraciones séricas de HAM y pero sí se describe la reserva ovárica de las mismas.

Al someter los datos del primer ciclo, tratando de modelizar la probabilidad de una prueba de embarazo positiva mediante un modelo multivariante de regresión logística, obtenemos datos que asientan los resultados previos. Continúan siendo factores predictivos la edad, la historia reproductiva anterior, el diagnóstico de infertilidad, la técnica empleada y la reserva ovárica. El DIO es un factor en el modelo multivariante que roza la significación estadística, con mayores tasas de embarazo en las mujeres con valores centrales en esta característica.

Respecto a la evolución del embarazo en el primer ciclo, se obtiene que las mujeres con embarazo evolutivo son más jóvenes y obtienen valores del cociente DIO/histerometría mayores. También, se observa que los valores medios de histerometría y DIO son mayores en las mujeres con embarazo evolutivo, con una diferencia de 0,24 y 0,28 cm,

respectivamente. El valor de DIO y la edad son considerados como factores pronóstico para predecir el embarazo evolutivo. El resto de características consideradas en este estudio no influyen sobre la evolución del embarazo. En los ciclos consecutivos, respecto a embarazo evolutivo, el número de mujeres a analizar es muy reducido por lo que, simplemente, se describen sus características. Aún así cabe destacar que en el segundo ciclo, el valor del DIO parece influir sobre la evolución del embarazo, tal y cómo ocurría en el primer ciclo, con un menor porcentaje de embarazos evolutivos en las mujeres con valores de DIO menores o iguales a 2,4 cm.

Las variaciones en el método de medición han sido minimizadas ya que todos los observadores están formados en el mismo centro y utilizan dos únicos ecógrafos con sondas vaginales de la misma frecuencia, estandarizando, así, las técnicas de medición. A pesar de ello, las diferentes técnicas específicas de cada observador pueden tener un impacto en los resultados obtenidos como se describió en el artículo de Hearn-Stokes (269).

Dentro de las limitaciones está el diseño del estudio de tipo retrospectivo, observacional y descriptivo siendo su primera dificultad, ya que no se controlan ni el tamaño de la muestra ni los datos del estudio. Es bien sabido que los estudios que más aportan a la investigación son los ensayos clínicos aleatorizados y controlados pero en este tipo de pacientes, que el tiempo juega en su contra, la dificultad para la ejecución de los mismos alargaría su espera.

Los resultados se ven limitados por la falta de información en cuanto a gestaciones llegadas a término y la no inclusión de la etnicidad como variable a estudio aunque la mayoría de la población que ha sido estudiada es caucásica, estos resultados no podrían generalizarse en otras poblaciones con composiciones étnicas diferentes. Sabiendo que, existen publicados artículos que asocian el éxito de las técnicas FIV a la raza y la etnia: FIV en mujeres de raza negra, asiática o hispana en los Estados Unidos se asocian con tasas de nacimientos vivos más bajas que las mujeres de raza blanca. Las razones de estas diferencias no están esclarecidas (270,271).

Tampoco se hace un análisis en función del tratamiento hormonal o protocolo de estimulación recibido por cada paciente, sin poder determinar hasta qué punto es una

variable que modificaría el resultado final de gestación. Es bien sabido que existen tratamientos que consiguen modificar el espesor endometrial, otros que retrasan la luteinización prematura y por tanto, consiguen mejorar las tasas de gestación.

A destacar de este trabajo como puntos fuertes: la inclusión de mujeres con úteros descritos clásicamente como normales, excluyendo malformaciones uterinas o tumoraciones que modifiquen la cavidad (como miomas uterinos, adenomiosis, pólipos), la recogida de la historia obstétrica previa de todas las pacientes y, el resultado de gestación determinado por un test de embarazo positivo o negativo con su evolución durante el primer trimestre.

Este es el primer estudio que obtiene como resultado la menor probabilidad de gestación en úteros con diámetro entre ambos ostium por debajo de 2,4 cm. Dos estudios similares publicados y nombrados en múltiples ocasiones en este trabajo como son el de Egbase en el año 2000 y el de Hawkins en el 2013 (140,141) intentan relacionar la histerometría como factor predictor de gestación previo a un tratamiento de fertilidad, el segundo lo consigue, el primero como el trabajo aquí expuesto roza la significación sin alcanzarla, quizá por el tamaño muestral. Algo novedoso que se intenta remarcar aquí es el hecho de la proporcionalidad uterina como futuro factor predictor de respuesta previo al tratamiento de fertilidad, la herramienta para evaluar la receptividad uterina que coge forma en el cociente entre el diámetro interostia y la histerometría. Estos dos nuevos parámetros el DIO y cociente se añaden a la histerometría y el grosor endometrial en la evaluación de la receptividad uterina.



## CONCLUSIÓN:

Sigue existiendo una necesidad imperiosa en la práctica habitual de evaluar cualquier variable que pueda influir en los índices de implantación tras una técnica de reproducción asistida que mejore las tasas de gestación.

El presente trabajo demuestra que el diámetro entre ambos ostium (DIO) menor o igual a 2,4 cm se asocia a tasas menores de gestación. La reproducibilidad de los resultados afianzará estos hallazgos y permitirá informar más y mejor a las mujeres que vayan a someterse a una técnica de reproducción asistida.

Podemos concluir, según los datos obtenidos en el presente estudio, los siguientes enunciados en cuanto a la hipótesis y objetivos planteados:

- No se obtienen resultados estadísticamente significativos para la histerometría, pero se aproximan a la significación, con lo que quizá sean necesarios estudios con una muestra más amplia, como el publicado por Hawkins (140) para alcanzarla y obtener el punto de corte de esta medida que empeore drásticamente los resultados en cuanto a tasas de gestación.

- En el análisis del primer ciclo, no se evidencia relación entre el grosor endometrial y las pacientes con prueba de embarazo positiva. Por el contrario, en el análisis univariante de segundo ciclo, en el que participan un 20,3% de las pacientes, el grosor endometrial se convierte en un factor significativo con mayor porcentaje de pruebas positivas en las pacientes con cifras de grosor endometrial entre 10-12 mm respecto a aquellas con grosor menor o igual a 9 mm.

- No se halla asociación entre patologías ginecológicas como por ejemplo, las gestaciones ectópicas, y úteros con DIO menor o igual a 2,4 cm y/o histerometría menor de 6 cm.

- El diámetro entre ambos ostium (DIO) es una nueva variable a tener en cuenta en el pronóstico de éxito, definido por un test de gestación positivo, de una técnica de

reproducción asistida siendo el valor límite 2,4 cm. Al utilizarla como variable categorizada se observa un efecto predictor significativo con tasas de embarazo mayores en la mujeres con valores de DIO entre 2,5 y 3,2 cm. De hecho, esta medida se ha demostrado como factor precursor de la evolución del embarazo.

- Destaca la posibilidad de haber hallado una nueva manera de valorar los úteros en conjunto, como receptáculo, con la determinación del cociente que pone en relación el diámetro entre ambos ostium y la histerometría, dejando entrever la importancia, cada vez mayor, en las preparaciones uterinas previas a un tratamiento de reproducción, de la proporcionalidad uterina, los úteros grandes o pequeños pero armónicos frente a los úteros en T o tubulares.

- Con los resultados obtenidos, el tamaño uterino, definido por las medidas ecográficas del diámetro entre ambos ostium y la histerometría, debe ser incluido en cualquier estudio previo a un tratamiento de reproducción ya que nos aportará información en cuanto a la receptividad del útero con el que estemos tratando. En cambio, no ha sido posible asociar úteros de menor tamaño, es decir, histerometría menor de 6 cm y DIO por debajo de 2,5 cm, con menores tasas de gestación o mayor número de ciclos de tratamiento, quizá por el nuevo hallazgo de la proporcionalidad uterina. Este último planteamiento sugiere la posibilidad de no considerar la hipoplasia uterina dentro de las malformaciones uterinas como en las clasificaciones clásicas sino más bien una variante de la normalidad o un tipo de dismorfismo con las mismas posibilidades de obtención de gestación que úteros con medidas estándares.

## **BIBLIOGRAFÍA:**

1. SPSS Inc. Released 2009. PASW Statistics for Windows, Version 18.0. Chicago: SPSS Inc.
2. R Core Team (2012). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>.
3. Sadler TW. Aparato urogenital. En: Sadler, T.W. Langman. Embriología médica con orientación clínica. 8ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana. 2001.p. 294-333.
4. Bajo Arenas JM, Coroleu Lletget B. Fundamentos de Reproducción. 1ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2009.
5. Speroff L, Fritz MA. Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad. 2ªed. Madrid: Wolters Kluwer Health España; 2006.
6. Buttram VC Jr, Gibbons WE. Müllerian anomalies: a proposed classification (an analysis of 144 cases). Fertil Steril. 1979;32(1):40-6.
7. Ación P, Ación M, Sánchez-Ferrer M. 2004. Complex malformations of the female genital tract. New types and revision of classification. Hum Reprod. 2004; 19(10):2377-84.
8. Elias S, Simpson JL, Carson SA, Malinak LR, Buttram VC Jr. Genetic studies in incomplete müllerian fusion. Obstet Gynecol. 1984;63(3):276-9.
9. Taylor HS. The role of HOX genes in the development and function of the female reproductive tract. Semin Reprod Med. 2000;18(1):81-9.

10. Du H, Taylor HS. Molecular regulation of Mullerian development by Hox genes. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1034:152-65.
11. Simpson JL. Genetics of the female reproductive ducts. *Am J Med Genet.* 1999;89(4):224-39.
12. Daftary GS, Taylor HS. Implantation in the human: the role of HOX genes. *Semin Reprod Med.* 2000;18(3):311-20.
13. Achiron R, Tadmor O, Kamar R, Aboulaflia Y, Diamant Y. Prerupture ultrasound diagnosis of interstitial and rudimentary uterine horn pregnancy in the second trimester: a report of two cases. *J Reprod Med.* 1992;37(1):89-92.
14. Jaso Roldán E, Gracia Bouthelier R, Jaso Cortés. Síndromes pediátricos dismorfogénicos. Madrid:Ediciones Norma. sf. p.179.
15. Battin J, Lacombe D, Leng JJ. Familial occurrence of hereditary renal adysplasia with müllerian anomalies. *Clin Genet.* 1993;43(1):23-4.
16. Iverson R, DeCherney A, Laufer M. Clinical manifestations and diagnosis of congenital anomalies of the uterus. [Monografía en Internet]. Sandy JF: UptoDate, 2013 [acceso 10 de Octubre 2013]. Disponible en <http://www.uptodate.com/>
17. Tazuke SI, Giundice LC. Growth factors and cytokines in endometrium, embryonic development and maternal embryonic interactions. *Semin Reprod Endocrinol.* 1996; 14(3):231-45.
18. Arici A, Engin O, Attar E, Olive DL. Modulation of leukemia inhibitory factor gene expression and protein biosynthesis in human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80(6):1908-15.

19. Cullinan EB, Abbondanzo SJ, Anderson PS, Pollard JW, Lessey BA, Stewart CL. Leukemia inhibitory factor (LIF) and LIF receptor expression in human endometrium suggests a potential autocrine/paracrine function in regulating embryo implantation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996; 93(7):3115-20.
20. Hunt JS, Chen HL, Hu XL, Tabibzadeh S. 1992. Tumor necrosis factor-alpha messenger ribonucleic acid and protein in human endometrium. *Biol Reprod*. 1992;47(1):141-7.
21. Ignar-Trowbridge DM, Nelson KG, Bidwell MC, Curtis SW, Washburn TF, McLachlan JA, et al. Coupling of dual signaling pathways: epidermal growth factor action involves the estrogen receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992; 89(10):4658-62.
22. Hofmann GE, Scott RT Jr, Bergh PA, Deligdisch L. Immunohistochemical localization of epidermal growth factor in human endometrium, decidua and placenta. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991; 73(4):882-7.
23. Troche V, O'Connor DM, Schaudies RP. Measurement of human epidermal growth factor receptor in the endometrium during menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol*. 1991; 165(5 Pt 1):1499-503.
24. Prentice A, Thomas EJ, Weddell A, McGill A, Randall BJ, Horne CH. Epidermal growth factor receptor expression in normal endometrium and endometriosis: an immunohistochemical study. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992; 99(5):395-8.
25. Horowitz GM, Scott RT Jr, Drews MR, Navot D, Hoffman G. Immunohistochemical localization of transforming growth factor-alpha in human endometrium, decidua and trophoblast. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993; 76(3):786-92.

26. Giudice LC, Dsupin BA, Jin IH, Vu TH, Hoffman AR. Differential expression of messenger ribonucleic acids encoding insulin-like growth factors and their receptors in human uterine endometrium and decidua. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 76(5):1115-22.
27. Zhou J, Dsupin BA, Giudice LC, Boundy CA. Insulin-growth factor system gene expression in human endometrium during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 79(6):1723-34.
28. Adesanya OO, Zhou J, Boundy CA. Sex steroid regulation of insulin-like growth factor system gene expression and proliferation in primate myometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(5):1967-74.
29. Adesanya OO, Zhou J, Boundy CA. Cellular localization and sex steroid regulation of insulin-growth factor binding protein messenger ribonucleic acids in the primate myometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(7):2495-501.
30. Raga F, Casañ EM, Kruessel JS, Wen Y, Huang HY, Nezhat C, et al. Quantitative gonadotropin-releasing hormone gene expression and immunohistochemical localization in human endometrium throughout the menstrual cycle. *Biol Reprod.* 1998; 59(3):661-9.
31. Chou CS, Tai CJ, MacCalman CD, Leung PCK. Dose-dependent effects of gonadotropin releasing hormone on matrix metalloproteinase (MMP-2) and MMP-9 and tissue specific inhibitor of metalloproteinases-1 messenger ribonucleic acid levels in human decidual stromal cells in vitro. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(2):680-8.
32. Eldering JA, Nay MG, Hoberg LM, Longcope C, McCracken. Hormonal regulation of prostaglandin production by Rhesus monkey endometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 71(3):596-604.

33. Maathuis JB, Kelly RW. Concentrations of prostaglandin F<sub>2</sub>alpha and E<sub>2</sub> in the endometrium throughout the human menstrual cycle after the administration of clomiphene or an oestrogen-progesterone pill and in early pregnancy. *J Endocrinol.* 1978; 77(3):361-71.
34. Levin JH, Stanczyk FZ, Lobo RA. Estradiol stimulates the secretion of prostacyclin and thromboxane from endometrial stromal cells in culture. *Fertil Steril.* 1992; 58(3):530-6.
35. Swanson ML, Lei ZM, Swanson MH, Rao CV, Narumiya S, Hirata M. The expression of thromboxane A<sub>2</sub> synthase and thromboxane A<sub>2</sub> receptor gene in human uterus. *Biol Reprod.* 1992; 47(1):105-17.
36. Zhu HH, Huang JR, Mazella J, Elias J, Tseng L. Progesterin stimulates the biosynthesis of fibronectin and accumulation of fibronectin mRNA in human endometrial cells. *Hum Reprod.* 1992; 7(2):141-6.
37. Lessey BA, Damjanovich L, Coutifaris C, Castlebaum A, Albelda SM, Buck CA. Integrin adhesion molecules in the human endometrium. Correlation with the normal and abnormal menstrual cycles. *J Clin Invest.* 1992; 90(1):188-95.
38. Grosskinsky CM, Yowell CW, Sun J, Parise LV, Lessey BA. Modulation of integrin expression in endometrial stromal cells in vitro. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(6):2047-54.
39. Economos K, MacDonald PC, Casey ML. Endothelin-1 gene expression and protein biosynthesis in human endometrium: potential modulator of endometrial blood flow. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 74(1):14-9.
40. Kubota T, Kamada S, Hirata Y, Eguchi S, Imai T, Marumo F, et al. Synthesis and release of endothelin-1 by human decidual cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 75(5):1230-4.

41. Reynolds LP, Killilea SD, Redmer DA. Angiogenesis in the female reproductive system. *FASEB J.* 1992; 6(3):886-92.
42. Shifren JL, Tseng JF, Zaloudek CJ, Ryan IP, Meng YG, Ferrara N, et al. Ovarian steroid regulation of vascular endothelial growth factor in the human endometrium: implications for angiogenesis during the menstrual cycle and in the pathogenesis of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(8):3112-8.
43. Lessey BA, Killiam AP, Metzger DA, Haney AF, Greene GL, McCarty KS. Immunohistochemical analysis of uterine estrogen and progesterone receptors throughout the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 67(2):334-40.
44. Snijders MP, de Goeij AF, Debets-Te Baerts MJ, Rousch MJ, Koudstaal J, Bosman FT. Immunocytochemical analysis of oestrogen receptors and progesterone receptors in the human uterus throughout the menstrual cycle and after the menopause. *J Reprod Fertil.* 1992; 94(2):363-71.
45. Horie K, Takakura K, Imai K, Liao S, Mori T. Immunohistochemical localization of androgen receptor in the human endometrium, decidua, placenta and pathological conditions of the endometrium. *Hum Reprod.* 1992; 7(10):1461-6.
46. Heinonen PK, Saarikoski S, Pystynen P. Reproductive performance of women with uterine anomalies. An evaluation of 182 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1982;61(2):157-62.
47. Rock JA, Schlaff WD. The obstetric consequences of uterovaginal anomalies. *Fertil Steril.* 1985;43(5):681-92.
48. Golan A, Langer R, Bukovsky I, Caspi E. Congenital anomalies of the müllerian system. *Fertil Steril.* 1989;51(5):747-55.



49. Acién P. Reproductive performance of women with uterine malformations. *Hum Reprod.* 1993;8(1):122-6.
50. Salim R, Regan L, Woelfer B, Backos M, Jurkovic D. A comparative study of the morphology of congenital uterine anomalies in women with and without a history of recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod.* 2003;18(1):162-6.
51. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update.* 2001;7(2):161-74.
52. Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, Thornton JG, Raine-Fenning N, Coomarasamy A. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2011;17(6):761-71.
53. Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Hum Reprod Update.* 2008;14(5):415-19.
54. Acién P. Incidence of Müllerian defects in fertile and infertile women. *Hum Reprod.* 1997;12(7):1372-6.
55. Jarcho J. Malformations of the uterus: Review of the subject, including embryology, comparative anatomy, diagnosis and report of cases. *Am J Surg.* 1946;71:106-66.
56. [No authors listed]. The American Fertility Society classification of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, Müllerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril.* 1988;49(6):944-955.

57. Andrews MC, Jones HW Jr. Impaired reproductive performance of the unicornuate uterus: intrauterine growth retardation, infertility and recurrent abortion in five cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;144(2):173-6.
58. Heinonen PK. Unicornuate uterus and rudimentary horn. *Fertil Steril.* 1997;68(2):244-30.
59. Raga F, Bauset C, Remohí J, Bonilla-Musoles F, Simón C, Pellicer A. Reproductive impact of congenital Müllerian anomalies. *Human Reprod.* 1997;12(10):2277-81.
60. Fedele L, Bianchi S, Agnoli B, Tozzi L, Vignali M. Urinary tract anomalies associated with unicornuate uterus. *J Urol.* 1996;155(3):847-8.
61. Heinonen PK. Clinical implications of the didelphic uterus: long-term follow up of 49 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000;91(2):183-90.
62. Haya J, Zapardiel I, Arrizabalaga M. Capítulo 16: Malformaciones del aparato genital femenino y de la mama. En: Bajo Arenas JM, Lailla Vicens JM, Xercavins Montosa, J Editores. *Fundamentos de Ginecología.* 1ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2009. p.209-18.
63. Woelfer B, Salim R, Banerjee S, Elson J, Regan L, Jurkovic D. Reproductive outcomes in women with uterine anomalies detected by three-dimensional ultrasound screening. *Obstet Gynecol.* 2001;98(6):1099-103.
64. Daly DC, Maier D, Soto-Albors C. Hysteroscopic metroplasty: six year experience. *Obstet Gynecol.* 1989;73(2):201-5.
65. Fedele L, Bianchi S. Hysteroscopic metroplasty for septate uterus. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1995;22(3):473-89.

66. Kaufman RH, Adan E, Binder GL, Gerthoffer E. Upper genital tract changes and pregnancy outcome in offspring exposed in utero to diethylstilbestrol. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;137(3): 299-308.
67. Rock JA, Schlaff WD, Zacur HA, Jones HW Jr. The clinical management of congenital absence of the uterine cervix. *Int J Gynaecol Obstet.* 1984;22(3):231-5.
68. Oppelt P, Renner SP, Brucker S, Strissel PL, Strick R, Oppelt PG, et al. The VCUAM (Vagina Cervix Uterus Adnex-associated malformation) classification: a new classification for genital malformations. *Fertil Steril.* 2005;84(5):1493-7.
69. Grimbizis GF, Gordts S, Di Spezio Sardo A, Brucker S, De Angelis C, Gergolet M, et al. The ESHRE-ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Gynecol Surg.* 2013;10(3):199-212.
70. Aittomäki K, Eroila H, Kajanoja P. A population-based study of incidence of Müllerian aplasia in Finland. *Fertil Steril.* 2001;76(3):624-5.
71. Oppelt PG, Lermann J, Strick R, Dittrich R, Strissel P, Rettig I, et al. Malformations in a cohort of 284 women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome (MRKH). *Reprod Biol Endocrinol.* 2012;10: 57-64.
72. Lin PC. Reproductive outcomes in women with uterine anomalies. *J Womens Health.* 2004; 13(1):33-9.
73. Pellerito JS, McCarthy SM, Doyle MB, Glickman MG, DeCherney AH. Diagnosis of uterine anomalies: relative accuracy of MR imaging, endovaginal sonography and hysterosalpingography. *Radiology.* 1992;183(3):795-800.

74. Marcus S, al-Shawaf T, Brinsden P. The obstetric outcome of in vitro fertilization and embryo transfer in women with congenital uterine malformation. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(1):85-9.
75. Guirgis RR, Shrivastav P. Gamete intrafallopian transfer (GIFT) in women with bicornuate uteri. *J In Vitro Fert Embryo Transf.* 1990;7(5):283-4.
76. Gruszka M, Wilczynski J, Nowakowska D. Prevalence of uterine malformations and their impact on fertility. *Ginekol Pol.* 2012;83(7):517-21
77. Lavergne N, Aristizabal J, Zarka V, Erny R, Hedon B. Uterine anomalies and in vitro fertilization: what are the results? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996;68(1-2):29-34.
78. Green LK, Harris RE. Uterine anomalies. Frequency of diagnosis and associated obstetric complications. *Obstet Gynecol.* 1976;47(4):427-9.
79. O'Leary JL, O'Leary JA. Manual avulsion of the postpartum uterus, tube and ovary. *Obstet Gynecol.* 1963;22:782-4.
80. Nahum GG. Uterine anomalies, induction of labor, and uterine rupture. *Obstet Gynecol.* 2005;106(5 Pt 2):1150-2.
81. Moutos DM, Damewood MD, Schlaff WD, Rock JA. A comparison of the reproductive outcome between women with a unicornuate uterus and women with a didelphic uterus. *Fertil Steril.* 1992;58(1):88-93.
82. Burchell RC, Creed F, Rasoulpour M, Whitcomb M. Vascular anatomy of human uterus and pregnancy wastage. *Br J Obstet Gynaecol.* 1978;85(9):698-706.
83. Manzouni C, Girard G, Deter R, Haumonte JB, Blanc B, Bretelle F. Diagnosis of Mullerian anomalies in adults: evaluation of practice. *Fertil Steril.* 2008;89(1):219-22.

84. Economy KE, Barnewolt C, Laufer MR. A comparison of MRI and laparoscopy in detecting pelvic structures in cases of vaginal agenesis. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2002;15(2):101-4.
85. Leung JWT, Hricak H. Role of magnetic resonance imaging in the evaluation of gynecologic disease. En: Callen PW (Ed). *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology.* 4ª edición. Philadelphia: WB Saunders; (sf). p. 940.
86. Baramki TA. Hysterosalpingography. *Fertil Steril.* 2005;83(6):1595-606.
87. Raga F, Bonilla-Musoles F, Blanes J, Osborne NG. Congenital Müllerian anomalies: diagnostic accuracy of three-dimensional ultrasound. *Fertil Steril.* 1996;65(3):523-8.
88. Ghi T, Casadio P, Kuleva M, Perrone AM, Savelli L, Giunchi S, et al. Accuracy of three-dimensional ultrasound in diagnosis and classification of congenital uterine anomalies. *Fertil Steril.* 2009;92(2):808-13.
89. Jurkovic D, Geipel A, Gruboeck K, Jauniaux E, Natucci M, Campbell S. Three-dimensional ultrasound for the assessment of uterine anatomy and detection of congenital anomalies: a comparison with hysterosalpingography and two-dimensional sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;5(4):233-7.
90. Matorras R, Hernández J. Capítulo 7: Aborto de repetición. En: Matorras R; Hernández J (eds). *Estudio y tratamiento de la pareja estéril: Recomendaciones de la Sociedad Española de Fertilidad, con la colaboración de la Asociación Española para el Estudio de la Biología de la Reproducción, de la Asociación Española de Andrología y de la Sociedad Española de Contracepción.* Madrid: Adalia; 2007. p.63-74.

91. Ricciarelli Bovani E, Balasch Cortina J. Aborto de repetición. Póster publicado en el Congreso de la SEGO de 2009.
92. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2745-9.
93. Rosenfield LR. Definition, clinical features and diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. [Monografía en Internet]. Hoppin AG: UptoDate, 2013 [acceso 10 de Octubre 2013]. Disponible en <http://www.uptodate.com/>
94. Stein FI, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935;29:181-91.
95. Ugur M, Karakaya S, Arslan S, Gülerman C, Kükner S, Gökmen O. Polycystic ovaries in association with müllerian anomalies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1995;62(1):57-9.
96. Appelman Z, Hazan Y, Hagay Z. High prevalence of müllerian anomalies diagnosed by ultrasound in women with polycystic ovaries. *J Reprod Med.* 2003;48(5):362-4.
97. Sørensen SS. Hysteroscopic evaluation and endocrinological aspects of women with müllerian anomalies and oligomenorrhea. *Int J Fertil.* 1987;32(6):445-52.
98. Mohan VS, Desai RS, Patil MB. Cleidocranial dysplasia with bilateral polycystic ovarian disease and Mullerian abnormality of the uterus: a case report. *J Oral Pathol Med.* 2006;35(5):311-3.
99. Pellicano M, Penner I, Connola D, Cascone D, Sorrentino V, Gargano V, et al. Voluminous ectopic polycystic ovaries in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Minerva Ginecol.* 2005; 57(6):655-8.

100. Rahbarnia MH. Stein Leventhal syndrome with unicorn uterus. *Pahlavi Med J.* 1976;7(1):140-6.
101. Schenken RS. Endometriosis: pathogenesis, clinical features, and diagnosis. [Monografía en Internet]. Eckler K: UptoDate, 2013 [acceso 10 de Octubre 2013]. Disponible en <http://www.uptodate.com/>
102. Lazovic G, Spremovic S, Cmiljic I, Vilendacic Z, Milicevic S. Endometriosis in a woman with mosaic Turner's syndrome: case report. *Int J Fertil Womens Med.* 2006;51(4):160-2.
103. Elliott JE, Abduljabar H, Morris M. Presurgical management of dysmenorrhea and endometriosis in a patient with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Fertil Steril.* 2011;96(2):e86-9.
104. Liatsikos SA, Tsikouras P, Souftas V, Ammari A, Prassopoulos P, Maroulis G, et al. Diagnosis and laparoscopic management of a rudimentary uterine horn in a teenage girl, presenting with haematometra and severe endometriosis: our experience and review of literature. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2010;19(4):241-7.
105. Matalliotakis IM, Goumenou AG, Koumantakis GE, Neonaki MA, Koumantakis EE, Arici A. Pulmonary endometriosis in a patient with unicornuate uterus and noncommunicating rudimentary horn. *Fertil Steril.* 2002;78(1):183-5.
106. Fedele L, Bianchi S, Di Nola G, Franchi D, Candiani GB. Endometriosis and nonobstructive müllerian anomalies. *Obstet Gynecol.* 1992;79(4):515-7.
107. Yang CC, Tsen JY, Chen P, Wang PH. Uterus didelphys with cervical agenesis associated with adenomyosis, a leiomyoma and ovarian endometriosis. A case report. *J Reprod Med.* 2002;47(11):936-8.

108. Baird D, Klepeiss S, Wehler A, Harkins G, Anderson B. Umbilical endometriosis in a woman with bicornuate uterus. *Skinmed*. 2012;10(4): 248-50.
109. Goluda M, St Gabryś M, Ujec M, Jedryka M, Goluda C. Bicornuate rudimentary uterine horns with functioning endometrium and complete cervical-vaginal agenesis coexisting with ovarian endometriosis: a case report. *Fertil Steril*. 2006;86(2):462.e9-11.
110. Demir B, Dilbaz B, Karadag B, Duraker R, Akkurt O, Kocak M, et al. Coexistence of endometriosis and uterine septum in patients with abortion or infertility. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011;37(11):1596-600.
111. Gergolet M, Gianaroli L, Kenda Suster N, Verdenik I, Magli MC, Gordts S. Possible role of endometriosis in the aetiology of spontaneous miscarriage in patients with septate uterus. *Reprod Biomed Online*. 2010;21(4):581-5.
112. Nawroth F, Rahimi G, Nawroth C, Foth D, Ludwig M, Schmidt T. Is there an association between septate uterus and endometriosis? *Hum Reprod*. 2006;21(2):542-4.
113. Stillman RJ, Miller LC. Diethylstilbestrol exposure in utero and endometriosis in infertile females. *Fertil Steril*. 1984;41(3):369-72.
114. Huseby RA, Thurlow S. Effects of prenatal exposure of mice to "low-dose" diethylstilbestrol and the development of adenomyosis associated with evidence of hyperprolactinemia. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;144(8):939-49.
115. Hur JY, Shin JH, Lee JK, Oh MJ, Saw HS, Park YK, et al. Septate uterus with double cervixes, unilaterally obstructed vaginal septum, and ipsilateral renal agenesis: a rare combination of müllerian and wolffian



- anomalies complicated by severe endometriosis in an adolescent. *J Minim Invasive Gynecol.* 2007;14(1):128-31.
116. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2012;98(2):302-7.
117. Kuohung W, Hornstein MD. Overview of infertility. [Monografía en Internet]. Eckler K: UptoDate, 2013 [acceso 10 de Octubre 2013]. Disponible en <http://www.uptodate.com/>
118. Thoma ME, McLain AC, Louis JF, King RB, Trumble AC, Sundaram R, et al. Prevalence of infertility in the United States as estimated by the current duration approach and a traditional constructed approach. *Fertil Steril.* 2013;99(5):1324-331.
119. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med.* 2012;9(12):e1001356.
120. Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, Conway DI, Foster PA, Hinton RA, et al. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985;291(6510):1693-7.
121. Kerr J, Brown C, Balen AH. The experiences of couples who have had infertility treatment in the United Kingdom: results of a survey performed in 1997. *Hum Reprod.* 1999;14(4):934-8.
122. VanderLaan B, Karande V, Krohm C, Morris R, Pratt D, Gleicher N. Cost considerations with infertility therapy: outcome and cost comparison between health maintenance organization and preferred provider organization care based on physician and facility cost. *Hum Reprod.* 1998;13(5):1200-5.

123. Halman LJ, Abbey A, Andrews FM. Why are couples satisfied with infertility treatment? *Fertil Steril*. 1993;59(5):1046-54.
124. Ceballo R, Abbey A, Schooler D. Perceptions of women's infertility: what do physicians see? *Fertil Steril*. 2010;93(4):1066-73.
125. Wilkes S, Hall N, Crosland A, Murdoch A, Rubin, G. General practitioners' perceptions and attitudes to infertility management in primary care: focus group study. *J Eval Clin Pract*. 2007;13(3):358-63.
126. Wilkes S, Hall N, Crosland A, Murdoch A, Rubin G. Patient experience of infertility management in primary care: an in-depth interview study. *Fam Pract*. 2009;26(4):309-16.
127. Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology, Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Revised minimum standards for practices offering assisted reproductive technologies. *Fertil Steril*. 2008;90(5 Suppl): S165-8.
128. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2008;89(6):1603.
129. Committee on Gynecologic Practice of American College of Obstetricians and Gynecologists, Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Age-related fertility decline: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2008;90(5 Suppl):S154-5.
130. Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, French J. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study. *Fertil Steril*. 2003;79(3):577-84.

131. Gnoth C, Godehardt D, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Freundl G. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Hum Reprod.* 2003;18(9):1959-66.
132. Brosens I, Gordts S, Valkenburg M, Puttemans P, Campo R, Gordts S. Investigation of the infertile couple: when is the appropriate time to explore female infertility? *Hum Reprod.* 2004;19(8):1689-92.
133. Schwartz D, Mayaux MJ. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. *Federation CECOS. N Engl J Med.* 1982;306(7):404-6.
134. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Human immunodeficiency virus and infertility treatment. *Fertil Steril.* 2004;82 Suppl 1: S228-31.
135. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Access to fertility treatment by gays, lesbians, and unmarried persons: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2013;100(6): 1524-7.
136. Welmerink DB, Voigt LF, Daling JR, Mueller BA. Infertility treatment use in relation to selected adverse birth outcomes. *Fertil Steril.* 2010;94(7):2580-6.
137. Jaques AM, Amor DJ, Baker HW, Healy DL, Ukoumunne OC, Breheny S, et al. Adverse obstetric and perinatal outcomes in subfertile women conceiving without assisted reproductive technologies. *Fertil Steril.* 2010;94(7):2674-9.
138. ACOG Committee on Obstetric Practice, ACOG Committee on Gynecologic Practice, ACOG Committee on Genetics. ACOG Committee Opinion #324: Perinatal risks associated with assisted reproductive technology. *Obstet Gynecol.* 2005;106 (5 Pt 1):1143-6.

139. Reddy UM, Wapner RJ, Rebar RW, Tasca RJ. Infertility, assisted reproductive technology, and adverse pregnancy outcomes: executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstet Gynecol.* 2007;109(4):967-77.
140. Hawkins LK, Correia KF, Srouji SS, Hornstein MD, Missmer SA. Uterine length and fertility outcomes: a cohort study in the IVF population. *Hum Reprod.* 2013;28(11):3000-6.
141. Egbase PE, Al-Sharhan M, Grudzinskas JG. Influence of position and length of the uterus on implantation and clinical pregnancy rates in IVF and embryo transfer treatment cycles. *Hum Reprod.* 2000;15(9): 1943-6.
142. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2013; 99(1):63.
143. Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2006; 21:2216.
144. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Recurrent miscarriage, investigation and treatment of couples (Green-top Guideline No.17) [sede Web]. London. 19/5/2011. [Acceso Junio 2014]. <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg17/>
145. Kolte AM, van Oppenraaij RH, Quenby S, Farquharson RG, Stephenson M, Goddijn M, et al. Non-visualized pregnancy losses are prognostically important for unexplained recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2014; 29(5):931-7.
146. Kolte AM, Bernardi LA, Christiansen OB, Quenby S, Farquharson RG, Goddijn M, et al. Terminology for pregnancy loss prior to

- viability: a consensus statement from the ESHRE early pregnancy special interest group. *Hum Reprod.* 2015; 30(3):495-8.
147. Ansari AH, Kirkpatrick B. Recurrent pregnancy loss. An update. *J Reprod Med.* 1998;43(9): 806-14.
148. De Souza MJ, Miller BE, Loucks AB, Luciano AA, Pescatello LS, Campbell CG, et al. High frequency of luteal phase deficiency and anovulation in recreational women runners: blunted elevation in follicle-stimulating hormone observed during luteal-follicular transition. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(12):4220-32.
149. Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC. New approach to polycystic ovary syndrome and other forms of anovulatory infertility. *Obstet Gynecol Surv.* 2002;57(11):755-67.
150. De Vos M, Devroey P, Fauser BC. Primary ovarian insufficiency. *Lancet.* 2010;376(9744):911-21.
151. Collins JA, Wrixon W, Janes LB, Wilson EH. Treatment-independent pregnancy among infertile couples. *N Engl J Med.* 1983;309(20):1201-6.
152. Smith S, Pfeifer SM, Collins JA. Diagnosis and management of female infertility. *JAMA.* 2003;290(13):1767-70.
153. Tanahatoc SJ, Hompes PG, Lambalk CB. Investigation of the infertile couple: should diagnostic laparoscopy be performed in the infertility work up programme in patients undergoing intrauterine insemination?. *Hum Reprod.* 2003;18(1):8-11.
154. Hediger ML, Hartnett HJ, Louis GM. Association of endometriosis with body size and figure. *Fertil Steril.* 2005;84(5):1366-74.

155. Olive DL, Schwartz LB. Endometriosis. *N Engl J Med.* 1993 Jun 17;328(24):1759-69.
156. [No authors listed]. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril.* 1997;67(5):817-21.
157. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2009;360(3):268-79.
158. Gupta S, Goldberg JM, Aziz N, Goldberg E, Krajcir N, Agarwal A. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril.* 2008;90(2):247-57.
159. Haney AF, Muscato JJ, Weinberg JB. Peritoneal fluid cell populations in infertility patients. *Fertil Steril.* 1981;35(6):696-8.
160. Halme J, Becker S, Haskill S. Altered maturation and function of peritoneal macrophages: possible role in pathogenesis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;156(4):783-9.
161. Fakh H, Baggett B, Holtz G, Tsang KY, Lee JC, Williamson HO. Interleukin-1: a possible role in the infertility associated with endometriosis. *Fertil Steril.* 1987;47(2):213-7.
162. Oral E, Arici A, Olive DL, Huszar G. Peritoneal fluid from women with moderate or severe endometriosis inhibits sperm motility: the role of seminal fluid components. *Fertil Steril.* 1996;66(5):787-92.
163. Lyons RA, Djahanbakhch O, Saridogan E, Naftalin AA, Mahmood T, Weekes A, et al. Peritoneal fluid, endometriosis, and ciliary beat frequency in the human fallopian tube. *Lancet.* 2002;360(9341):1221-2.
164. Schenken RS, Asch RH, Williams RF, Hodgen GD. Etiology of infertility in monkeys with endometriosis: luteinized unruptured follicles, luteal

- phase defects, pelvic adhesions, and spontaneous abortions. *Fertil Steril*. 1984;41(1):122-30.
165. Hornstein MD, Barbieri RL, McShane PM. Effects of previous ovarian surgery on the follicular response to ovulation induction in an in vitro fertilization program. *J Reprod Med*. 1989;34(4):277-81.
166. Toya M, Saito H, Ohta N, Saito T, Kaneko T, Hiroi M. Moderate and severe endometriosis is associated with alterations in the cell cycle of granulosa cells in patients undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril*. 2000;73(2):344-50.
167. Pal L, Shifren JL, Isaacson KB, Chang Y, Leykin L, Toth TL. Impact of varying stages of endometriosis on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer. *J Assist Reprod Genet*. 1998;15(1):27-31.
168. World Health Organization. WHO laboratory manual for the Examination and processing of human semen [sede Web]. Switzerland. Fifth ed. 2010. [Junio 2014]. [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547789\\_eng.pdf?ua=1](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547789_eng.pdf?ua=1).
169. Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med*. 2009;360(6):606-14.
170. Bonilla-Musoles F, Dolz M, Moreno J, Raga F. Reproducción asistida. Abordaje en la práctica clínica. Madrid: Editorial Panamericana; 2010.
171. Nelson LM, Anasti JN, Kimzey LM, Defensor RA, Lipetz KJ, White BJ, et al. Development of luteinized graafian follicles in patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(5):1470-5.
172. Taylor AE, Adams JM, Mulder JE, Martin KA, Sluss PM, Crowley WF Jr. A randomized controlled trial of estradiol replacement therapy

- in women hypergonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol.* 1996;81(10):3615-21.
173. Hubayter Zr, Popat V, Vanderhoof VH, Ndubizu O, Johnson D, Mao E, et al. A prospective evaluation of antral follicle function in women with 46,XX spontaneous primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril.* 2010; 94(5):1769-74.
174. 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-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update.* 2014;20(3):370-85.
175. Seifer DB, Baker VL, Leader B. Age-specific serum anti-Müllerian hormone values for 17,120 women presenting to fertility centers within the United States. *Fertil Steril.* 2011;95(2):747-50.
176. de Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril.* 2002;77(2):357-62.
177. Lutchman Singh K, Muttukrishna S, Stein RC, McGarrigle HH, Patel A, Parikh B, et al. Predictors of ovarian reserve in young women with breast cancer. *Br J Cancer.* 2007;96(12):1808-16.
178. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update.* 2006;12(6):685-718.
179. Nardo LG, Gelbaya TA, Wilkinson H, Roberts SA, Yates A, Pemberton P, et al. Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2009;92(5):1586-93.



180. Anckaert E, Smitz J, Schiettecatte J, Klein BM, Arce JC. The value of anti-Mullerian hormone measurement in the long GnRH agonist protocol: association with ovarian response and gonadotrophin-dose adjustments. *Hum Reprod.* 2012;27(6):1829-39.
181. Broer SL, Dólleman M, Opmeer BC, Fauser BC, Mol BW, Broekmans FJ. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2011;17(1):46-54.
182. Gnoth C, Schuring AN, Friol K, Tigges J, Mallmann P, Godehardt E. Relevance of anti-Mullerian hormone measurement in a routine IVF program. *Hum Reprod.* 2008;23(6):1359-65.
183. van Rooij IA, Broekmans FJ, Scheffer GJ, Looman CW, Habbema JD, de Jong FH, et al. Serum antimullerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study. *Fertil Steril.* 2005;83(4):979-87.
184. Steiner AZ, Herring AH, Kesner JS, Meadows JW, Stanczyk FZ, Hoberman S, et al. Antimüllerian hormone as a predictor of natural fecundability in women aged 30-42 years. *Obstet Gynecol.* 2011;117(4):798-804.
185. Almog B, Shehata F, Suissa S, Holzer H, Shalom-Paz E, La Marca A, et al. Age-related normograms of serum antimüllerian hormone levels in a population of infertile women: a multicenter study. *Fertil Steril.* 2011;95(7):2359-63, 2363.e1.
186. Weghofer A, Dietrich W, Barad DH, Gleicher N. Live birth chances in women with extremely low-serum anti-Mullerian hormone levels. *Hum Reprod.* 2011;26(7):1905-9.

187. Nelson SM, Iliodromiti S, Fleming R, Anderson R, McConnachie A, Messow CM. Reference range for the antimüllerian hormone Generation II assay: a population study of 10,984 women, with comparison to the established Diagnostics Systems Laboratory nomogram. *Fertil Steril.* 2014;101(2):523-9.
188. Rustamov O, Smith A, Roberts SA, Yates AP, Fitzgerald C, Krishnan M, et al. Anti-Mullerian hormone: poor assay reproducibility in a large cohort of subjects suggests sample instability. *Hum Reprod.* 2012;27(10):3085-91.
189. Su HI, Sammel MD, Homer MV, Bui K, Haunschild C, Stanczyk FZ. Comparability of antimüllerian hormone levels among commercially available immunoassays. *Fertil Steril.* 2014;101(6):1766-72.e1.
190. Toner JP, Seifer DB. Why we may abandon basal follicle-stimulating hormone testing: a sea change in determining ovarian reserve using antimüllerian hormone. *Fertil Steril.* 2013;99(7):1825-30.
191. Alzubaidi NH, Chaplin HL, Vanderhoof VH, Calis KA, Nelson LM. Meeting the needs of young women with secondary amenorrhea and spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* 2002;99(5 Pt 1):720-5.
192. Nelson LM, Covington SN, Rebar RW. An update: spontaneous premature ovarian failure is not an early menopause. *Fertil Steril.* 2005; 83(5):1327-32.
193. Practice Committee of the American Society for reproductive Medicine. Committee opinion: role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology. *Fertil Steril.* 2012; 97(3):539-45.
194. Gómez F, Reyes FI, Faiman C. Nonpuerperal galactorrhea and hyperprolactinemia. Clinical findings, endocrine features and therapeutic responses in 56 cases. *Am J Med.* 1977;62(5):648-60.

195. Schlechte J, Sherman B, Halmi N, VanGilder J, Chapler F, Dolan K, et al. Prolactin-secreting pituitary tumors in amenorrheic women: a comprehensive study. *Endocr Rev.* 1980; 1(3):295-308.
196. Huang Z, Li J, Wang L, Yan J, Shi Y, Li S. Brief co-incubation of sperm and oocytes for in vitro fertilization techniques. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 4: CD009391.
197. Pados G, Devroey P. Luteal phase support. *Assist Reprod Rev.* 1992; 2:148.
198. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Progesterone supplementation during the luteal phase and in early pregnancy in the treatment of infertility: an education bulletin. *Fertil Steril.* 2008; 89(4):789-92.
199. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet.* 1992; 340 (8810):17-8.
200. Society for Assisted Reproductive Technology, American Society for Reproductive Medicine. Assisted reproductive technology in the United States: 2001 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology registry. *Fertil Steril.* 2007; 87(6):1253-66.
201. Bhattacharya S, Hamilton MP, Shaaban M, Khalaf Y, Seddler M, Ghobara T, et al. Conventional in vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection for the treatment of non-male-factor infertility: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2001; 357(9274):2075-9.
202. Van Rumste MM, Evers JL, Farquhar CM. Intra-cytoplasmic sperm injection versus conventional techniques for oocyte insemination during

- in vitro fertilization in patients with non-male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (2):CD0011301.
203. Boulet SL, Mehta A, Kissin DM, Warner L, Kawwass JF, Jamieson DJ. Trends in use of and reproductive outcomes associated with intracytoplasmic sperm injection. *JAMA.* 2015; 313(3):255-63.
204. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and Society for Assisted reproductive Technology. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) for non-male factor infertility: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2012; 98(6):1395-9.
205. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI). *Fertil Steril.* 2008; 90(5 Suppl):S187.
206. Johnson LN, Sasson IE, Sammel MD, Dokras A. Does intracytoplasmic sperm injection improve the fertilization rate and decrease the total fertilization failure rate in couples with well-defined unexplained infertility? A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2013; 100(3):704-11.
207. Silber SJ, Van Steirteghem AC, Liu J, Nagy Z, Tournaye H, Devroey P. High fertilization and pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection with spermatozoa obtained from testicle biopsy. *Hum Reprod.* 1995; 10(1):148-52.
208. Van Perperstraten AM, Proctor ML, Phillipson G, Johnson NP. Techniques for surgical retrieval of sperm prior to ICSI for azoospermia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(4):CD002807.
209. Nicopoulos JD, Gilling-Smith C, Almeida PA, Norman-Taylor J, Grace I, Ramsay JW. Use of surgical sperm retrieval in azoospermic men: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2004;82(3):691-701.

210. Manning M, Jünemann KP, Alken P. Decrease in testosterone blood concentrations after testicular sperm extraction for intracytoplasmic sperm injection in azoospermic men. *Lancet*. 1998;352(9121):37.
211. Katz E, Watts LD, Wright KE, Bennett FC, Litz JL, Damewood MD, et al. Effect of incremental time experience on the results of in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection (ICSI). *J Assist Reprod Genet*. 1996;13(6):501-4.
212. Wang WH, Meng L, Hackett RJ, Oldenbourg R, Keefe DL. Rigorous thermal control during intracytoplasmic sperm injection stabilizes the meiotic spindle and improves fertilization and pregnancy rates. *Fertil Steril*. 2002;77(6):1274-7.
213. Trounson A, Leeton J, Besanko M, Wood C, Conti A. Pregnancy established in an infertile patient after transfer of a donated embryo fertilised in vitro. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;286(6368):835-8.
214. Buster JE, Bustillo M, Thorneycroft IH, Simon JA, Boyers SP, Marshall JR, et al. Non-surgical transfer of in vivo fertilised donated ova to five infertile women: report of two pregnancies. *Lancet*. 1983;2(8343):223-4.
215. Lutjen P, Trounson A, Leeton J, Findlay J, Wood C, Renou P. The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure. *Nature*. 1984;307(5947):174-5.
216. Sauer MV, Bustillo M, Gorrill MJ, Louw JA, Marshall JR, Buster JE. An instrument for the recovery of preimplantation uterine ova. *Obstet Gynecol*. 1988;71(5):804-6.

217. Sauer MV, Paulson RJ. Human oocyte and preembryo donation: an evolving method for the treatment of infertility. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(5 Pt 1):1421-4.
218. Borrero C, Remohi J, Ord T, Balmaceda JP, Rojas F, Asch RH. A program of oocyte donation and gamete intra-fallopian transfer. *Hum Reprod.* 1989;4(3):275-9.
219. Balmaceda JP, Alam V, Roszjtein D, Ord T, Snell K, Asch RH. Embryo implantation rates in oocyte donation: a prospective comparison of tubal versus uterine transfers. *Fertil Steril.* 1992;57(2):362-5.
220. Paulson RJ, Hatch IE, Lobo RA, Sauer MV. Cumulative conception and live birth rates after oocyte donation: implications regarding endometrial receptivity. *Hum Reprod.* 1997;12(4):835-9.
221. Ameratunga D, Weston G, Osianlis T, Catt J, Vollenhoven B. In vitro fertilization (IVF) with donor eggs in post-menopausal women: are there differences in pregnancy outcomes in women with premature ovarian failure (POF) compared with women with physiological age-related menopause? *J Assist Reprod Genet.* 2009;26(9-10):511-4
222. Lagarejos S, Varela B, Sobrino V. Capítulo 23: El prolapso genital. En: Bajo Arenas JM, Lailla Vicens JM, Xercavins Montosa, J Editores. *Fundamentos de Ginecología.* 1ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2009. p.293-302.
223. Buckett WM. A review and meta-analysis of prospective trials comparing different catheters used for embryo transfer. *Fertil Steril.* 2006; 85 (3):728-734.
224. Connolly A, Ryan DH, Stuebe AM, Wolfe HM. Reevaluation of discriminatory and threshold levels for serum  $\beta$ -hCG in early pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;121(1):65-70.

225. Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2000;14(5):839-54.
226. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med.* 1988; 319(4):189-94.
227. Wyatt PR, Owolabi T, Meier C, Huang T. Age-specific risk of fetal loss observed in a second trimester serum screening population. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(1):240-6.
228. Lohstroh PN, Overstreet JW, Stewart DR, Nakajima ST, Cragun JR, Boyers SP, et al. Secretion and excretion of human chorionic gonadotropin during early pregnancy. *Fertil Steril.* 2005;83(4):1000-11.
229. Fantel AG, Shepard TH. Morphological analysis of spontaneous abortuses. En: Bennett MJ Edmons DK (Ed). *Spontaneous and recurrent abortion.* Oxford:Blackwell Scientific Publications;1987. p.8.
230. Jurkovic D, Overton C, Bender-Atik R. Diagnosis and management of first trimester miscarriage. *BMJ.* 2013;346:f3676.
231. Doubilet PM, Benson CB, Bourne T, Blaivas M; Society of Radiologists in Ultrasound Multispecialty Panel on Early First Trimester Diagnosis of Miscarriage and Exclusion of a Viable Intrauterine Pregnancy, Barnhart KT, et al. Diagnostic criteria for nonviable pregnancy early in the first trimester. *N Engl J Med.* 2013;369(15):1443-51.
232. American College of Radiology. <http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/AppCriteria/Diagnostic/FirstTrimesterBleeding.pdf>. [sede Web]. Snt.

233. Bourne T, Bottomley C. When is a pregnancy nonviable and what criteria should be used to define miscarriage? *Fertil Steril*. 2012;98(5):1091-6.
234. Lane BF, Wong-You-Cheong JJ, Javitt MC, Glanc P, Brown DL, Dubinsky T, et al. ACR appropriateness Criteria® first trimester bleeding. *Ultrasound Q*. 2013;29(2):91-6.
235. Bouyer J, Coste J, Fernandez H, Pouly JL, Job-Spira N. Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. *Hum Reprod*. 2002;17(12):3224-30.
236. Alkatout I, Honemeyer U, Strauss A, Tinelli A, Malvasi A, Jonat W, et al. Clinical diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2013;68(8):571-81.
237. Zou S, Li X, Feng Y, Sun S, Li J, Egecioglu E, et al. Comparison of the diagnostic values of circulating steroid hormones, VEGF-A, PIGF, and ADAM12 in women with ectopic pregnancy. *J Transl Med*. 2013;11:44.
238. Feng C, Chen ZY, Zhang J, Xu H, Zhang XM, Huang XF. Clinical utility of serum reproductive hormones for the early diagnosis of ectopic pregnancy in the first trimester. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013;39(2):528-35.
239. Wu G, Yang J, Xu W, Yin T, Zou Y, Wang Y. Serum beta human chorionic gonadotropin levels on day 12 after in vitro fertilization in predicting final type of clinical pregnancy. *J Reprod Med*. 2014;59(3-4):161-6.
240. Condous G, Kirk E, Lu C, Van Huffel S, Gevaert O, De Moor B, et al. Diagnostic accuracy of varying discriminatory zones for the prediction of ectopic pregnancy in women with a pregnancy of unknown location. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;26(7):770-5.



241. Paul M, Schaff E, Nichols M. The roles of clinical assessment, human chorionic gonadotropin assays, and ultrasonography in medical abortion practice. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(2 Suppl):S34-43.
242. Zee J, Sammel MD, Chung K, Takacs P, Bourne T, Barnhart KT. Ectopic pregnancy prediction in women with a pregnancy of unknown location: data beyond 48 h are necessary. *Hum Reprod.* 2014;29(3):441-7.
243. Jungheim ES, Schon SB, Schulte MB, DeUgarte DA, Fowler SA, Tuuli MG. IVF outcomes in obese donor oocyte recipients: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2013;28(10):2720-7.
244. Reichman DE, Laufer MR. Congenital uterine anomalies affecting reproduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009;24(2):193-208.
245. Chua BH, Chua CC, Zhao ZY, Krebs CJ. Estrone modulates the EGF receptor in the liver of db/db mouse. *J Recept Res.* 1991;11(6):941-57.
246. Ciobanu LC, Luu-The V, Martel C, Labrie F, Poirier D. Inhibition of estrone sulfate-induced uterine growth by potent nonestrogenic steroidal inhibitors of steroid sulfatase. *Cancer Res.* 2003;63(19):6442-6.
247. Dandolu V, Singh R, Lidicker J, Harmanli O. BMI and uterine size: is there any relationship? *Int J Gynecol Pathol.* 2010;29(6):568-71.
248. Luke B, Brown MB, Wantman E, Lederman A, Gibbons W, Schattman GL, et al. Cumulative birth rates with linked assisted reproductive technology cycles. *N Engl J Med.* 2012;366(26):2483-91.
249. Meldrum DR, Silverberg KM, Bustillo M, Stokes L. Success rate with repeated cycles of in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril.* 1998;69(6):1005-9.

250. Hughes EG, Beecroft ML, Wilkie V, Burville L, Claman P, Tummon I, et al. A multicentre randomized controlled trial of expectant management versus IVF in women with Fallopian tube patency. *Hum Reprod.* 2004;19(5):1105-9.
251. Centers for Disease Control and Prevention. Assisted reproductive technology reports and resources [sede Web]. Atlanta. 2013.[actualización agosto 2015, acceso agosto 2015] <http://cdc.gov/art/ARTReports.htm>
252. Bonduelle M, Legein J, Buysse A, Van Assche E, Wisanto A, Devroey P, et al. Prospective follow-up study of 423 children born after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod.* 1996;11(7):1558-64.
253. Centers for Disease Control and Prevention. Assisted reproductive technology reports and resources [sede Web]. Atlanta. 2013. [Actualización abril 2015, acceso agosto 2015] <http://www.cdc.gov/art/ART2010/section4.htm>
254. Paulson RJ, Sauer MV, Lobo RA. Factors affecting embryo implantation after human in vitro fertilization: a hypothesis. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(6 Pt 1):2020-3.
255. Braat DD, Schutte JM, Bernardus RE, Mooij TM, van Leeuwen FE. Maternal death related to IVF in the Netherlands 1984-2008. *Hum Reprod.* 2010;25(7):1782-6.
256. Serour GI, Aboulghar M, Mansour R, Sattar MA, Amin Y, Aboulghar H. Complications of medically assisted conception in 3,500 cycles. *Fertil Steril.* 1998;70(4):638-42.

257.               Bhattacharya S, Porter M, Amalraj E, Templeton A, Hamilton M, Lee AJ, et al. The epidemiology of infertility in the North East of Scotland. *Hum Reprod.* 2009;24(12):3096-107.
258.               Mercé LT, Barco MJ, Alcázar JL, Sabatel R, Troyano J. Intervillous and uteroplacental circulation in normal early pregnancy and early pregnancy loss assessed by 3-dimensional power Doppler angiography. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(3):315.e1-8.
259.               Mercé LT, Barco MJ, Bau S, Troyano J. Are endometrial parameters by three-dimensional ultrasound and power Doppler angiography related to in vitro fertilization/embryo transfer outcome? *Fertil Steril.* 2008;89(1):111-7.
260.               Zohav E, Orvieto R, Anteby EY, Segal O, Meltzer S, Tur-Kaspa I. Low endometrial volume may predict early pregnancy loss in women undergoing in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet.* 2007;24(6):259-61.
261.               Knudsen UB, Hansen V, Juul S, Secher NJ. Prognosis of a new pregnancy following previous spontaneous abortions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1991; 39 (1):31-6.
262.               Agarwal SK, Coe S, Buyalos RP. The influence of uterine position on pregnancy rates with in vitro fertilization-embryo transfer. *J Assist Reprod Genet.* 1994;11(6):323-4.
263.               Berghella V, Rafael TJ, Szychowski JM, Rust OA, Owen J. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2011;117(3):663-71.
264.               Owen J, Mancuso M. Cervical cerclage for the prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012;39(1):25-33.

265. Wu Y, Gao X, Lu X, Xi J, Jiang S, Sun Y, et al. Endometrial thickness affects the outcome of in vitro fertilization and embryo transfer in normal responders after GnRH antagonist administration. *Reprod Biol Endocrinol.* 2014;12:96.
266. Kasius A, Smit JG, Torrance HL, Eijkemans MJ, Mol BW, Opmeer BC, et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2014;20(4):530-41.
267. Zhao J, Zhang Q, Li Y. The effect of endometrial thickness and pattern measured by ultrasonography on pregnancy outcomes during IVF-ET cycles. *Reprod Biol Endocrinol.* 2012;10:100.
268. Nelson SM, Klein BM, Arce JC. Comparison of antimüllerian hormone levels and antral follicle count as predictor of ovarian response to controlled ovarian stimulation in good-prognosis patients at individual fertility clinics in two multicenter trials. *Fertil Steril.* 2015;103(4):923-930.e1.
269. Hearn-Stokes RM, Miller BT, Scott L, Creuss D, Chakraborty PK, Segars JH. Pregnancy rates after embryo transfer depend on the provider at embryo transfer. *Fertil Steril.* 2000;74(1):80-6.
270. Baker VL, Luke B, Brown MB, Alvero R, Frattarelli JL, Usadi R, et al. Multivariate analysis of factors affecting probability of pregnancy and live birth with in vitro fertilization: an analysis of the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcomes Reporting System. *Fertil Steril.* 2010;94(4):1410-6.
271. Huddleston HG, Cedars MI, Sohn SH, Giudice LC, Fujimoto VY. Racial and ethnic disparities in reproductive endocrinology and infertility. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(5):413-9.