

VNIVERSITAT DE VALÈNCIA



Facultat de **M**edicina i **O**dontologia

Departamento de **P**ediatría, **O**bstetricia y **G**inecología

**APORTACIONES DE LA MEDICINA TRADICIONAL CHINA A
LOS TRATAMIENTOS DE FECUNDACIÓN *IN VITRO*:
"ACUPUNTURA & FIV"**

Tesis doctoral presentada por

Dña. María José Vidal Orts

Dirigida por

Prof. Dr. D. Antonio Pellicer Martínez

Dra. Dña. Mónica Romeu Villarroya

Valencia, 2015

TESIS DOCTORAL PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

Director:

Prof. Dr. D. Antonio Pellicer Martínez

Catedrático del Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia. Presidente del Instituto Valenciano de Infertilidad. Director del Área de Salud de la Mujer del Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia.

Codirectora:

Dra. Dña. Mónica Romeu Villaroya

Dra. en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia. Facultativo especialista de la Unidad de Reproducción Humana del Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia.

Autora:

Dña. María José Vidal Orts

Licenciada en Farmacia por la Universidad de Valencia. Técnico Superior en Medicina Tradicional China por la Escuela Superior de Medicina Tradicional China en colaboración con la Fundación Europea de Medicina Tradicional China y las Universidades de Medicina Tradicional China de Beijing y Yunnan.



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

Prof. Dr. D. Antonio Pellicer Martínez

Catedrático del Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia, Presidente del Instituto Valenciano de Infertilidad y Director del Área de Salud de la Mujer del Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia.

CERTIFICO QUE:

El trabajo titulado: **APORTACIONES DE LA MEDICINA TRADICIONAL CHINA A LOS TRATAMIENTOS DE FECUNDACIÓN IN VITRO: "ACUPUNTURA & FIV"**

Ha sido realizado íntegramente por Dña. María José Vidal Orts bajo mi dirección y supervisión. Dicho trabajo está concluido, reuniendo todos los requisitos para su presentación y defensa como Tesis doctoral ante un tribunal, para optar al grado de doctor.

Y para que así conste, a los efectos oportunos, expido la presente certificación en Valencia a 26 de Octubre de 2015.

Fdo. Prof. Dr. D. Antonio Pellicer Martínez



Dra. Dña. Mónica Romeu Villarroya

Dra. en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia, Facultativo especialista de la Unidad de Reproducción Humana del Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia.

CERTIFICO QUE:

El trabajo titulado: **APORTACIONES DE LA MEDICINA TRADICIONAL CHINA A LOS TRATAMIENTOS DE FECUNDACIÓN IN VITRO: "ACUPUNTURA & FIV"**,

Ha sido realizado íntegramente por Dña. María José Vidal Orts bajo mi dirección y supervisión. Dicho trabajo está concluido, reuniendo todos los requisitos para su presentación y defensa como Tesis doctoral ante un tribunal, para optar al grado de doctor.

Y para que así conste, a los efectos oportunos, expido la presente certificación en Valencia a 26 de Octubre de 2015.

Fdo. Dra. Dña. Mónica Romeu Villarroya

A mi familia.

Y, a todos los que amo y que nunca más estarán aquí.

AGRADECIMIENTOS

Llegado este momento, deseo expresar mi más profundo agradecimiento a todos esos seres extraordinarios que se han cruzado en mi vida para llenarla de luz y amor.

Al Dr. Antonio Pellicer, por apostar y creer en esta investigación desde el inicio. Por dirigir esta investigación regalándole generosamente su apoyo, su humanidad, su inestimable sabiduría, y el don de su particular talento. Por mostrarnos su pasión por la investigación, y enseñarnos a amarla. Gracias por regalarme la oportunidad de realizar esta investigación junto a Usted y su equipo.

A la Dra. Mónica Romeu, por aceptar, generosamente, la codirección de esta investigación regalándole tu excelencia, tu apoyo, el don de tu inagotable fuerza interior y admirable valentía. Gracias por tu amistad.

Al extraordinario equipo humano de ginecólogos y ginecólogas, biólogos y biólogas, técnicos de laboratorio, enfermeras, auxiliares de enfermería, celadoras, y secretaria de la Unidad de Reproducción Asistida del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, por regalar a esta investigación vuestro amor, y lo mejor de cada uno de vosotros. Gracias a todos y a todas, sin vosotros esta investigación nunca hubiera sido posible.

Al excepcional grupo de mujeres que aceptó participar en esta investigación, por el acto de generosidad que supone colaborar con la medicina. Por mostrarme vuestra parte más humana, revelándome los muchos matices de la sombra, y las muchas cualidades de la luz. Gracias a todas y cada una de vosotras.

A Nicolás Garrido, Mercedes Monterde y Juan José Bolinches, por vuestra generosa colaboración en la última y, para mí, más complicada etapa de esta investigación. Por vuestra importante ayuda, apoyo y solidez. Muchísimas gracias a los tres.

Muy especialmente, deseo expresar mi más profundo y máximo agradecimiento a mis padres, mi hermana, mi sobrina y mi cuñado.

A mis padres, Rafael y Julia, por regalarme la vida, vuestro amor y vuestro apoyo incondicional. Por transmitirme los valores de la generosidad, humanidad y lealtad. Por regalarme vuestra sabiduría, que me ayudó a entender el sentido de la vida. Por enseñarme a elegir, en el camino de la vida, siempre como primera opción, la opción del amor.

Esencialmente, gracias papá, gracias mamá, por haber contribuido enormemente a ser la mujer que soy.

A Ali, Alma y Luis, por llenar mi vida de amor regalándome, cada día, vuestro amor y apoyo incondicional. En especial a ti Ali, por ser luz y amor en mi camino, además de un valioso apoyo. Gracias Ali, gracias Alma, gracias Luis, infinitamente gracias a los tres, por quererme tanto y creer incondicionalmente en mí.

Por último, quiero expresar mi mayúscula gratitud a un nivel de energía superior.

A Dios, para otros el universo, etc., por inspirarme y acompañarme cada día de mi vida. Por organizar a todos estos seres extraordinarios y acontecimientos para que, en un momento determinado, se cruzaran en mi camino. Por otorgarle a esta investigación la capacidad de ser y suceder.

ABREVIATURAS.....	11
ÍNDICE DE FIGURAS.....	12
ÍNDICE DE TABLAS.....	13
1. INTRODUCCIÓN	
1.1. Infertilidad en el contexto occidental.....	15
1.2. La acupuntura una modalidad de la medicina tradicional china	16
1.3. Fisiología de la reproducción en la Medicina Tradicional China (MTC).....	20
1.3.1. Sustancias vitales implicadas en la reproducción femenina	20
1.3.2. Órganos involucrados en la reproducción femenina e infertilidad.....	22
1.3.3. Canales extraordinarios implicados en el ciclo menstrual, reproducción femenina y la infertilidad.....	24
1.4. El ciclo menstrual.....	27
1.4.1. El ciclo menstrual y sus dos fases en la medicina occidental.....	28
1.4.2. El ciclo menstrual y sus cuatro fases en medicina china.....	31
1.4.3. Correspondencias biomédicas del ciclo menstrual.....	34
1.5. Etiología de la infertilidad en el contexto de la medicina occidental y la MTC.....	36
1.6. Correspondencias de las causas médicas de la infertilidad entre ambas medicinas.....	39
1.7. Principio de tratamiento para las diferentes categorías de infertilidad en MTC.....	40
1.7.1. Principio de tratamiento para la infertilidad de tipo insuficiencia.....	40
1.7.2. Principio de tratamiento para la infertilidad de tipo exceso.....	41
1.8. La acupuntura como tratamiento adyuvante en las técnicas de reproducción asistida	42
1.8.1. Mecanismos de acción de la acupuntura en el tratamiento de la infertilidad.....	42
1.8.2. Ensayos clínicos previos y meta-análisis de fecundación <i>in vitro</i> - acupuntura.....	47
1.8.3. La necesidad de un placebo inactivo para los estudios de Acupuntura & FIV.....	53
1.9. Justificación del estudio.....	55
2. HIPÓTESIS.....	57
3. OBJETIVOS	
3.1. Objetivo principal.....	59
3.2. Objetivos secundarios.....	59
4. DISEÑO EXPERIMENTAL	
4.1. Diseño.....	61
4.2. Lugar de ejecución.....	61
5. MATERIALES Y MÉTODOS	
5.1. Estudio preliminar: Validación de un método de acupuntura placebo para su uso en investigación clínica.....	63
5.1.1 Población del estudio y criterios de selección de los mismos.....	64
5.1.1.1. Criterios de inclusión.....	64
5.1.1.2. Criterios de exclusión.....	64
5.1.2. Métodos estadísticos.....	65
5.1.2.1. Cálculo del tamaño de la muestra.....	65
5.1.2.2. Análisis estadístico de los datos.....	65
5.1.3. Aleatorización.....	65
5.1.4. Descripción del procedimiento experimental.....	65

5.1.5. Agujas.....	66
5.1.5.1. Protocolo de la aguja placebo.....	66
5.1.5.2. Protocolo de la aguja de acupuntura convencional.....	66
5.2. Ensayo clínico: Aportaciones de la medicina tradicional china a los tratamientos de Fecundación In Vitro: "Acupuntura & FIV"	67
5.2.1. Población del estudio.....	68
5.2.2. Criterios de selección de las pacientes.....	68
5.2.2.1. Criterios de inclusión.....	68
5.2.2.2. Criterios de exclusión.....	69
5.2.3. Métodos estadísticos.....	70
5.2.3.1. Cálculo del tamaño de la muestra.....	70
5.2.3.2. Análisis estadístico.....	70
5.2.4. Aleatorización.....	71
5.2.5. Procedimientos clínicos y analíticos.....	71
5.2.5.1. Laboratorio de Reproducción Humana: Protocolos de trabajo.....	71
5.2.5.2. Laboratorio de Análisis clínicos: Protocolos de análisis.....	73
5.2.5.3. Técnica de reproducción asistida: Protocolo médico.....	74
5.2.5.4. Acupuntura: Protocolo de intervención.....	76
5.2.5.5. Exploración psicológica: Protocolo de evaluación.....	80
5.2.6. Aguja placebo.....	80
5.2.7. Agujas de acupuntura.....	81
5.2.8. Confidencialidad y consentimiento informado.....	81
6. RESULTADOS	
6.1. Estudio preliminar: Validación de un método de acupuntura placebo para su uso en investigación clínica.....	83
6.1.1. Desarrollo del estudio.....	84
6.1.2. Característica poblacional del estudio.....	85
6.1.3. Análisis de las variables de sensación del pinchazo, sensación del dolor y sensación del <i>deqi</i> de la aguja real y placebo.....	85
6.1.3.1. Variable de la sensación del pinchazo de las agujas.....	85
6.1.3.2. Variable de la sensación del dolor de las agujas.....	87
6.1.3.3. Variable de la sensación de <i>deqi</i> generada por las agujas.....	88
6.2. Ensayo clínico: Aportaciones de la medicina tradicional china a los tratamientos de Fecundación In Vitro: "Acupuntura & FIV".....	89
6.2.1. Desarrollo del estudio.....	90
6.2.2. Análisis estadístico.....	92
6.2.2.1. Variables clínicas de las pacientes del estudio.....	92
6.2.2.2. Diagnóstico principal de la mujer y del hombre.....	94
6.2.2.3. Características del ciclo de estimulación ovárica controlada.....	97
6.2.2.4. Causas de cancelación del ciclo de estimulación y características de la calidad embrionaria en los ciclos.....	100
6.2.2.5. Tasas de implantación, gestación clínica evolutiva y recién nacido vivo.....	103
6.2.2.6. Tasa de aborto espontáneo.....	105
6.2.2.7. Estudio de la vascularización uterina y ovárica en el día primero de la estimulación y en el día de la transferencia embrionaria.....	105

6.2.2.8. Valoración del estrés de las pacientes que se sometieron a los tratamientos de FIV e ICSI.....	107
6.2.3. Análisis estadístico del subgrupo de las pacientes con ovocitos en estadio madurativo MII \leq 5.....	110
6.2.3.1. Variables clínicas de las pacientes con ovocitos en estadio madurativo MII \leq 5....	110
6.2.3.2. Diagnóstico principal de la mujer y del hombre.....	112
6.2.3.3. Características de la estimulación.....	114
6.2.3.4. Causas de cancelación del ciclo de estimulación y características de la calidad embrionaria en los ciclos.....	116
6.2.3.5. Tasas de implantación, gestación clínica evolutiva y recién nacido vivo.....	119
7. DISCUSIÓN	
•Hipótesis y Objetivos del estudio Acupuntura & FIV.....	123
•Metodología del estudio Acupuntura & FIV.....	124
◦Población homogénea.....	124
◦Protocolo de intervención grupo acupuntura placebo.....	125
◦Protocolo de intervención grupo acupuntura real.....	130
• Resultados de la investigación Acupuntura & FIV.....	133
◦Tasa de implantación, Tasa de gestación y Tasa de recién nacido vivo.....	133
◦Subgrupo de pacientes de peor pronóstico reproductivo con un número de ovocitos en estadio madurativo MII \leq 5.....	135
•Futuras direcciones de las investigaciones en Acupuntura & FIV.....	136
8. CONCLUSIÓN	
•Conclusiones para el Estudio Preliminar: Método Placebo.....	138
•Conclusiones para el Estudio de investigación: Acupuntura & FIV.....	138
9. BIBLIOGRAFÍA.....	140
10. ANEXOS	
Anexo I: Aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario y Politécnico La Fe.....	148
Anexo II: Hoja de información y consentimiento informado para las pacientes.....	150
Anexo III: Cuestionario utilizado en el estudio preliminar: Aguja placebo.....	153
Anexo IV: Escala de expectativas previas, cuestionario de ansiedad-estado (S.T.A.I) y cuestionario de depresión de Beck.....	154

ABREVIATURAS

ACTH: Hormona adrenocorticotropa

AMH: Hormona antimülleriana

BOLD: Señal producida por los cambios dependientes del nivel de oxigenación sanguínea, permitiendo medir la actividad funcional en el cerebro

CCCO: Complejo corona-cúmulo-ovocito

COX-2: Ciclooxygenasa 2

E2: Estradiol

deqi: Sensación acupuntural

EEP-1: Escala de expectativas previas pregunta 1ª

EEP-2: Escala de expectativas previas pregunta 2ª

EEP-3: Escala de expectativas previas pregunta 3ª

EEP-4: Escala de expectativas previas pregunta 4ª

EEP-5: Escala de expectativas previas pregunta 5ª

EEP-6: Escala de expectativas previas pregunta 6ª

ESHRE: Asociación Europea de Reproducción Humana y Embriología

EVA: Escala analógica visual

FIV: Fecundación *in vitro*

FSH: Hormona foliculoestimulante

GABA: Ácido gamma-aminobutírico

hCG:Gonadotropina coriónica humana

β - hCG: Subunidad β de la gonadotropina coriónica humana

Hun: Alma etérea

ICSI: Inyección intracitoplasmática de espermatozoides o microinyección espermática

IMC: Índice de masa corporal

Jing: Esencia

LH: Hormona luteinizante

MII: Metafase II

MTC: Medicina tradicional china

Po: Alma corporea

PRL: Prolactina

Qi: Energía

RMNf: Resonancia magnética nuclear funcional por imagen

Shao Fu: Zonas laterales del abdomen

Shen: Mente -espíritu

SOP: Síndrome de ovarios poliquísticos

STAI: Cuestionario de ansiedad estado-rasgo

TE: Transferencia embrionaria

Tian Gui: Activación de la función hormonal ovárica en la pubertad

TIG: Test inmunológico de gestación

TRA: Técnicas de reproducción asistida

VIP: Péptido intestinal vasoactivo

Yang: Aspecto Yang de la energía

Yi: Intelecto-memoria

Yin: Aspecto Yin de la energía

Xiao Fu: Zona central de la parte baja del abdomen

Xie qí: Energía perversa o patógeno

Xue: Sangre

Zi Bao: Útero

Zhi: Fuerza de voluntad

Figura 1.- Gráficos de los puntos acupunturales estandarizados del Instituto de acupuntura y moxibustión de la Academia de MTC de Beijing	17
Figura 2.- Interrelación entre los órganos internos, las sustancias vitales, el útero y los canales extraordinarios.....	26
Figura 3.- Representación del ciclo menstrual de la mujer desde una perspectiva médica occidental y china.....	28
Figura 4.- Diagrama de las causas que establece la MTC para la infertilidad.....	38
Figura 5.- Respuesta diferencial neuronal temporal, inducida por la inserción de la aguja en el punto de acupuntura E36.....	43
Figura 6. - Aguja placebo Steitberger 1998.....	53
Figura 7.- Aguja placebo Park 2002.....	53
Figura 8.- Aguja placebo de Takakura 2007.....	53
Figura 9.- Respuesta diferencial neuronal temporal inducida al realizar acupuntura en un no-acupunto	55
Figura 10.- Diagrama de flujo del estudio preliminar: Método placebo.....	84
Figura 11.- Diagrama de flujo de la investigación principal: Acupuntura & FIV.....	91

Tabla 1: Puntos del tratamiento de acupuntura utilizado en el estudio Acupuntura &FIV.....	79
•Estudio Preliminar: Método placebo	
Tabla 2: Edad media de las pacientes.....	85
Tabla 3: Análisis de la variable de la sensación de pinchazo.....	86
Tabla 4: Análisis de la variable de la sensación de dolor.....	87
Tabla 5: Análisis de la variable de la sensación de <i>deqi</i>.....	88
•Estudio de la Investigación principal: Acupuntura & FIV	
Tabla 6: Variables clínicas de las pacientes.....	93
Tabla 7: Diagnóstico principal de la mujer.....	95
Tabla 8: Diagnóstico principal del hombre.....	96
Tabla 9: Características de la estimulación ovárica controlada.....	98
Tabla 10: Comparaciones múltiples de las características de la estimulación ovárica controlada.....	99
Tabla 11: Causas de cancelación.....	101
Tabla 12: Reparto de la calidad embrionaria.....	102
Tabla 13: Tasa de implantación.....	103
Tabla 14: Tasa de gestación clínica evolutiva.....	104
Tabla 15: Tasa de parto-recién nacido vivo.....	104
Tabla 16: Vascularización uterina y ovárica: Diferencia entre el día 1º de la estimulación y el día de la transferencia.....	106
Tabla 17: Valoración del estrés: Diferencia entre el día 1º del ciclo y el día de la transferencia.....	108
Tabla 18: Escala de expectativas previas de las pacientes sobre la acupuntura.....	109
Tabla 19: Variables clínicas en las pacientes con ovocitos MII≤5.....	111
Tabla 20: Comparaciones múltiples de las características clínicas de las pacientes con ovocitos MII≤5.....	112
Tabla 21: Diagnóstico principal de la mujer en las pacientes con ovocitos MII≤5.....	113
Tabla 22: Diagnóstico principal del hombre en las pacientes con ovocitos MII≤5.....	113
Tabla 23: Características de la estimulación en las pacientes con ovocitos MII≤5.....	115
Tabla 24: Causas de cancelación en las pacientes con ovocitos MII≤5.....	117
Tabla 25: Reparto de la calidad embrionaria en las pacientes con ovocitos MII≤5.....	118
Tabla 26: Tasa de implantación de las pacientes con ovocitos MII≤5.....	119
Tabla 27: Tasa de gestación clínica evolutiva en las pacientes con ovocitos MII≤5.....	120
Tabla 28: Tasa de partos – recién nacido vivo en las pacientes con ovocitos MII≤5.....	120
Tabla 29: Comparativa entre los distintos métodos placebo: sensación de pinchazo y de dolor.....	127
Tabla 30: Comparativa entre los distintos métodos placebo: sensación de <i>deqi</i>.....	128

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Infertilidad en el contexto occidental

La medicina reproductiva define la infertilidad como la incapacidad de concebir de una pareja, tras mantener un año de relaciones sexuales frecuentes y sin protección (Jose-Miller y cols. 2007). Se estima que la prevalencia de la infertilidad es, aproximadamente, de un 15% (Templeton 1995). Se admite que una de cada siete parejas con deseo de ser padres la experimenta (Remohí y cols. 2008). Por todo ello, las técnicas de reproducción asistida (TRA) son una valiosa herramienta, además de una gran esperanza, para la pareja estéril.

A pesar de que el número de ciclos de reproducción asistida ha ido aumentando progresivamente en los últimos años, se observa que la tasa de gestación tras fecundación *in vitro* (FIV), con o sin microinyección intracitoplasmática, permanece estable (Kupka y cols. 2014). Según datos recientes de la Asociación Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE), se estima que sólo alrededor de un 25% de los tratamientos realizados mediante FIV e Inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) logran su objetivo principal de conseguir un recién nacido vivo.

Desde el estudio pionero de Paulus y cols. (2002), existen evidencias que sugieren que la acupuntura, utilizada como tratamiento adyuvante a las técnicas de reproducción asistida, podría contribuir aumentando las tasas de gestación.

La presente investigación pretende valorar el beneficio aportado por la acupuntura a las técnicas de FIV e ICSI.

1.2. La acupuntura: una modalidad de la medicina china

Expertos mundiales en ciencia y tecnología china opinan que el sistema médico chino clásico se constituyó en el periodo que va del siglo V a.C. al siglo VII d. C. (Sans 2010). De hecho la primera referencia sobre el *Yin* y *Yang* aparece en el libro *Yi Jing* o Libro de los cambios que data del año 700 a.C. Se considera que el libro de medicina más antiguo de la historia de la humanidad, siglo V y II a.C., es el *Huang Di Nei Jing* o Canon de medicina interna del emperador amarillo. En él, se describen las teorías básicas de la medicina china y los conocimientos fundamentales sobre puntos de acupuntura y métodos de inserción de las agujas (Sans 2010, Instituto de Investigaciones de Acupuntura y Moxibustión de la Academia de la MTC 2004). Históricamente, la medicina tradicional china se ha valido de diferentes modalidades de tratamiento, siendo la acupuntura la más ampliamente utilizada en el mundo occidental.

Los fundamentos de la medicina tradicional china (MTC) como base principal de su práctica y, en especial, de la acupuntura, describen la existencia de un sistema de canales o meridianos en el cuerpo así como de unas sustancias vitales. Esta teoría identifica a cada órgano y víscera con un canal. La red de meridianos facilitará en el cuerpo la comunicación entre los órganos y también entre el interior y el exterior (Maciocia 2001).

La medicina china define que este sistema de meridianos está compuesto por doce meridianos regulares, ocho extraordinarios y quince colaterales. Los doce meridianos regulares son bilaterales presentando además un trayecto superficial y un trayecto profundo. Estos doce canales incluyen: tres canales *Yin* de mano, tres canales *Yin* de pie, tres canales *Yang* de mano y tres canales *Yang* de pie. Estos canales principales, junto con el meridiano *Ren* y el meridiano *Du*, constituyen los catorce meridianos principales y, a lo largo de estos catorce meridianos principales, se han identificado 361 puntos de acupuntura.

La identificación de los puntos acupunturales se fue consolidando a lo largo de la historia de la medicina tradicional china. Desde *Huang Di Nei Jing* hasta la obra de *Lei Jing Tu Yi* en 1624, en la que se identificaron por primera vez un total de 361 puntos, 52 unilaterales y 309 bilaterales. Actualmente, y desde 1624, todavía se mantiene este número total de 361 puntos acupunturales reconocidos (Instituto de Investigaciones de Acupuntura y Moxibustión de la Academia de la MTC 2004, Ping 2006). (Figura 1)

Estos puntos se corresponden con áreas específicas de la superficie del cuerpo que presentan una conductancia eléctrica más alta. Se observan en ellos unas mayores tasas metabólicas, temperaturas y concentraciones de Ca^{+2} . Se ha comunicado que es posible que actúen como puntos sumideros de un campo electromagnético (Chang y cols. 2002).

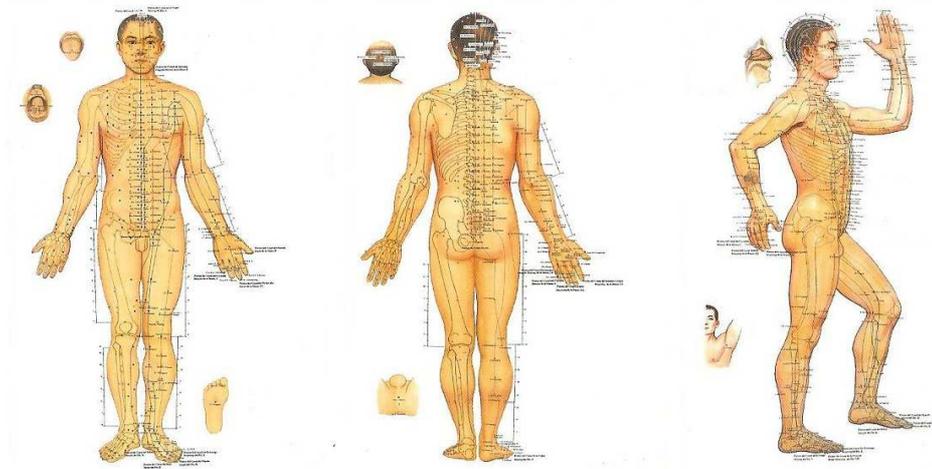


Figura 1. – Gráficos de los puntos acupunturales estandarizados del Instituto de acupuntura y moxibustión de la Academia de Medicina Tradicional China de Beijing. Ilustración del sistema de canales donde se identifican los 14 canales principales y sus 361 puntos acupunturales, además de 48 puntos extraordinarios. (Li Ruiwu y cols.)

Existen varias referencias científicas médicas que exponen trabajos que han empleado la técnica Bi-Digital O-Ring Test Imaging y el método de identificación molecular Bi-Digital O-Ring Test para confirmar la teoría de canales y puntos que sostiene la medicina tradicional china. Fue así verificado que la teoría es correcta aunque con unas mínimas inexactitudes (Omura 1987). De igual modo, también se conoce que en los límites de los meridianos y puntos se observan elevadas concentraciones de acetilcolina, metionina-encefalina, Beta-endorfina, ACTH, secretina, colecistoquina, norepinefrina, serotonina, GABA, dopamina, dinorfina1-13, prostaglandina E1 y VIP. En el canal San Jiao, se identificó también testosterona en el varón y estrógenos, especialmente estriol y estradiol en la mujer (Omura 1989).

Investigaciones más recientes han descrito que la distribución de las terminaciones nerviosas de las fibras A α , A β y A δ y de las fibras C siguen un recorrido equivalente al de los canales de acupuntura y la posición de los puntos de acupuntura (Li y cols. 2004).

La base fundamental de la medicina china reside en la teoría del *Yin–Yang* que considera al cuerpo humano como un todo. De acuerdo con este principio la fisiología, la patología, el diagnóstico y el tratamiento en medicina tradicional china podrían ser explicados por el concepto de *Yin–Yang*. La teoría del *Yin–Yang* considera que la naturaleza *Yin* o *Yang* de una cosa siempre es relativa, ya que sólo existe por comparación. Al mismo tiempo, *Yin* y *Yang* se encuentran relacionados entre sí por los principios de oposición, interdependencia, crecimiento-decrecimiento e intertransformación.

El principio de oposición supone la lucha entre dos fuerzas opuestas dentro de una entidad única para estar en un constante estado de equilibrio. El principio de interdependencia significa que ninguno de ellos puede existir aisladamente, cada uno de los aspectos es condición necesaria para la existencia del otro. El principio de crecimiento-decrecimiento e intertransformación manifiesta que todo fenómeno en el universo alterna entre *Yin* y *Yang* mediante un movimiento cíclico de máximos y mínimos. Se considera que esta alternancia es la fuerza motriz de su cambio y desarrollo (Maciocia 2011).

La medicina china explica la enfermedad como un desequilibrio entre el *Yin* y *Yang* siendo en este momento cuando la energía perversa o *xié qí* invade los meridianos y las ramas colaterales. Esta desarmonía puede ser tratada a través de la estimulación de los puntos de acupuntura que operan como vías de penetración que permiten actuar sobre la energía y la sangre que contienen los meridianos.

Un tratamiento de acupuntura consiste en la inserción de agujas metálicas, muy finas, pulidas y estériles, en los puntos de acupuntura ubicados en la superficie corporal a lo largo de los canales principales, con el fin de tratar de reequilibrar el *Qi* o energía y la *xue* o sangre en los mismos (Cobos 2013, Instituto de Investigaciones de Acupuntura y Moxibustión de la Academia de la MTC 2004).

A la hora de prescribir un tratamiento, la medicina tradicional china recomienda seguir el principio básico de combinar los puntos haciendo su elección en base a la conexión o trayecto del meridiano, la distribución de los mismos y sus indicaciones (Deadman and Al-Khafaji 2000, Instituto de Investigaciones de Acupuntura y Moxibustión de la Academia de la MTC 2004).

En el tratamiento de acupuntura existe un concepto importante, la "llegada del *qi* " o sensación de reacción de la aguja, que hace referencia a la sensación que puede percibirse cuando se inserta la aguja a cierta profundidad. En consecuencia, el paciente experimenta la sensación acupuntural de dolor, entumecimiento, distensión o corriente eléctrica que generalmente presenta carácter migratorio (Mao y cols. 2007; Hui y cols. 2007; Asghar y cols. 2010). Diferentes autores han descrito un comportamiento bioeléctrico específico para los puntos de acupuntura que podría explicar este concepto de la MTC (Leung y cols. 2006; Cobos 2013).

Después de obtener esta sensación y de acuerdo a la condición patológica del paciente, el tratamiento de acupuntura podría emplear los métodos de regulación, tonificación o dispersión de la energía, para lograr su objetivo sanador.

Ha sido la forma de entender y tratar la enfermedad en medicina tradicional china, a lo largo de los años, la que ha dado lugar a un sistema médico competente para tratar tanto las enfermedades de medicina interna como de otras especialidades médicas, tales como la ginecología. Los primeros documentos escritos donde se describe el uso de plantas para tratar la infertilidad datan de entre el año 476 y el 221 a.C. Desde entonces, la ginecología se fue desarrollando hasta que, en el periodo de entre 960 y 1279, se creó la primera Escuela Imperial con un departamento de obstetricia y ginecología. Esto supuso un importante desarrollo de la ginecología como especialidad médica.

En 1237, se publicó el Tratado de Prescripciones Útiles para la Mujer o *Fu Ren Liang Fang Da Quan* escrito por *Chen Zi Ming*. Es considerado como uno de los más importantes de obstetricia y ginecología, incluye 20 capítulos sobre enfermedades relacionadas con alteraciones de la menstruación, 91 capítulos sobre enfermedades misceláneas, 10 capítulos sobre infertilidad, 8 capítulos sobre educación fetal, 9 capítulos sobre problemas del embarazo, 70 capítulos sobre enfermedades del postparto y 10 capítulos sobre forúnculos y úlceras.

Con la creación de la primera Universidad de Medicina Tradicional China en 1956, se permitió la consolidación de la ginecología como una especialidad. Existen evidencias históricas que sugieren que desde 1949 se utiliza de forma conjunta la medicina occidental y la tradicional china (Maciocia 2011).

En el diseño de la presente investigación se ha aprovechado el conocimiento aportado por ambas medicinas con el fin de valorar la introducción de un abordaje conjunto en el tratamiento de la infertilidad.

1.3. Fisiología de la reproducción en medicina tradicional china

La medicina china describe que la fisiología femenina se encuentra fundamentalmente influenciada por un órgano, "el riñón", una sustancia vital, "la sangre" y una estructura, "el útero". Sin embargo, también se verá afectada por la multifunción energética de distintos órganos, sustancias vitales y canales, como a continuación se describe.

1.3.1. Sustancias vitales implicadas en la reproducción femenina

La base de las sustancias vitales está en el *Qi* o energía, el cual puede ser material o inmaterial, siendo el resto de todas las sustancias vitales sólo manifestaciones del *Qi* en diferentes grados de agregación. (Figura 2)

◦ *Qi* o energía

Es la energía que circula por el conjunto de la red de meridianos. Por una parte, constituye la esencia pura producida por los órganos internos y, por otra, representa su actividad funcional. Por tanto, según su situación y función, podrá presentar distintas formas. En el ciclo menstrual, el movimiento del *Qi* facilitará el desplazamiento del óvulo desde el ovario hasta el útero, a través de las trompas de Falopio tras la ovulación. Del mismo modo, también participará en la expulsión de la sangre menstrual al final de cada ciclo.

◦ **Yin de riñón**

El *Yin* hace referencia al enfriamiento, la nutrición, la hidratación y la estructura. Se relaciona con los mecanismos hormonales que tienen la función de nutrir favoreciendo el desarrollo, crecimiento y maduración de los óvulos, la proliferación del endometrio y las secreciones de las glándulas del aparato reproductor. El moco fértil, es un reflejo del estado del *Yin* en el cuerpo.

◦ **Yang de riñón**

El *Yang* se define como dinámico, activo y caliente. Hace referencia a la función. Es la fuerza motora de todos los cambios que se producen en el cuerpo. En el ciclo menstrual, se hace presente en el momento en que se requiere la presencia de una fuerza dinámica para que el óvulo se expulse del folículo maduro. La fecundación del óvulo, la implantación del embrión y sus primeras fases de desarrollo también requerirán de la presencia de la energía *Yang*.

◦ **Sangre**

Se considera que la sangre es la base de la mujer, mientras que el *Qi* es la base del hombre. La sangre es una de las formas más densa y material de *Qi*, por lo que necesita del *Qi* etéreo para que le infunda movimiento. Coincide con el concepto occidental de sangre, pero además incluye aspectos de nutrición tisular. La sangre tiene un rol muy significativo por estar implicada en la menstruación, la fertilidad, la concepción, la gestación y el parto. Desempeña una importante función de nutrición del endometrio en la ventana de implantación del embrión y del embrión en sí mismo.

La medicina china considera que la sangre post-natal es generada por los órganos estómago y bazo y se almacena en el hígado. Además, una parte de ella participará tanto en la transformación de la esencia de riñón en sangre menstrual, así como en la maduración de los folículos.

◦ **Jing de riñón o esencia**

Se corresponde con los ovocitos de la medicina occidental, como resultado de la activación de la función del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico, además de con el sangrado menstrual.

La esencia se almacena en Riñón. Tiene un papel muy importante en la infertilidad por determinar el crecimiento, la reproducción, el desarrollo, la madurez sexual, la concepción y el embarazo. Se hereda de los progenitores y determina nuestra constitución básica, además de ser la fuente del *Tian Gui*.

El concepto de *Tian Gui* se corresponde, en la medicina occidental, con el desarrollo hormonal y la activación de la función ovárica que acontece durante la época puberal y que convierte a la mujer en fértil.

La medicina china diferencia dos tipos de esencia: la pre-natal y la post-natal. Esta última será la que reabastecerá e interactuará con la esencia pre-natal a lo largo de la vida. El *Jing o esencia* de riñón se irá agotando con los ciclos menstruales, los embarazos, el estilo de vida y las circunstancias vitales (Maciocia 2011, Lyttleton 2004).

1.3.2. Órganos involucrados en la reproducción femenina e infertilidad

Todos los aspectos de los órganos que están relacionados con la reproducción femenina también han sido descritos por la medicina tradicional china explicando su influencia sobre ésta (Figura 2)

◦ **Útero**

El útero o *Zi Bao* engloba lo que en medicina occidental identificamos como: útero, cérvix, trompas de Falopio y ovarios. Fisiológicamente, el útero está conectado al conjunto de la red de meridianos a través de los canales *Chong, Ren, Du y Dai*. Las disfunciones del útero, incluida la infertilidad, se producirán cuando los canales *Chong, Ren, Du y Dai* sean alterados por desequilibrios del Qi y la sangre, disfunciones internas, etc.

Funcionalmente, el útero se relaciona con el riñón y el corazón. Con el Riñón lo hace a través del canal de útero, llamado *Bao Luo*. Con el Corazón se relaciona vía el canal llamado *Bao Mai*. Todo ello permite establecer una estrecha dependencia entre fertilidad, menstruación, esencia de riñón-*Tian Gui*, el *Qi* de corazón y la sangre de Corazón.

◦ **Riñón**

Es el órgano que juega el papel más importante a nivel del sistema reproductor de la mujer por contener la esencia y ser el origen del agua o *Yin* de riñón y del fuego ministerial o *Yang* de riñón. Por contener la esencia y el *Yin* de riñón se le considera la base del *Tian Gui*. La llegada del *Tian Gui* en la pubertad convertirá a la mujer en fértil y ejercerá una importante influencia sobre su fertilidad. El *Yang* de riñón mantiene un ambiente cálido en el útero protegiéndolo del *Yin* patógeno, además de ser responsable del deseo sexual y participar en la transformación del *Tian Gui*. El riñón interactuará con el útero a través de los canales *Chong, Ren, Du*.

◦ **Hígado**

Su principal función es almacenar sangre. En la fisiología de la mujer, nutre de sangre al útero. Tiene una gran importancia debido a que participa en la transformación del *Tian Gui* en sangre menstrual. El *Qi* de hígado también participará en la expulsión y correcta eliminación del sangrado menstrual. El *Qi* y la sangre de hígado serán, por tanto, la parte *Yang* y la parte *Yin* del hígado, estando ambos interrelacionados.

◦ **Bazo**

Es el órgano que, junto con la colaboración de la función energética del estómago, genera la sangre. El hígado almacenará la sangre post-natal que generarán bazo y estómago. La función energética del bazo participará transformando la parte pura de los alimentos en sangre menstrual y en leche materna. Otra función importante del bazo, en ginecología, será su función de contención sobre la sangre y el útero.

◦ **Corazón**

La función principal del corazón es la de gobernar la sangre del cuerpo, por lo que influye en general en la sangre y por tanto en la menstruación. Al encontrarse conectado

al útero vía el canal de útero *Bao Mai*, la sangre de corazón tiene un importante papel en ginecología. Se explica así la importante influencia de las emociones y del estrés sobre la alteración de su correcta función. El *Qi* de corazón controla la transformación de *Yin* en *Yang* y viceversa, en el momento de la menstruación y la ovulación. Rige su descenso a útero para promover la expulsión y correcta eliminación de la sangre, así como favorecer la ovogénesis y la expulsión del óvulo en el momento de la ovulación.

◦ Pulmón

La función principal de pulmón es la de gobernar el *Qi*. Tiene una mínima influencia en la función menstrual.

◦ Estómago

Se encuentra conectado al útero a través del canal *Chong*. Se le considera importante en ginecología porque junto con el bazo, son los responsables de generar el *Qi* y sangre post-natal (Maciocia 2011).

1.3.3. Canales extraordinarios implicados en el ciclo menstrual, reproducción femenina y la infertilidad

La función menstrual y, en definitiva, la reproductora dependen principalmente de tres canales extraordinarios: el canal *Du*, el *Ren* y el *Chong*. Ambos nacen en riñón y su trayecto pasa por el útero. El canal *Chong* es considerado "el mar de la sangre" por transportar la sangre a los órganos internos. El canal *Ren* gobierna todo el *Yin*. El canal *Du* rige todo el *Yang*. Los cambios se evidencian en estos canales a partir de los siete años de edad, lo que se correspondería con los cambios hormonales que ocurren en la mujer aproximadamente a esa edad. (Figura 2)

◦ Canal *Chong*

Tiene gran influencia en la menstruación por ser el mar de la sangre. Se encarga del suministro de la sangre y *Qi* en útero, además de controlar la menstruación y todos sus aspectos. Por ser el más penetrante de todos los canales, tiene el control del *Qi* y la sangre de los doce canales principales.

◦ **Canal *Ren***

Representa el aspecto *Yin* de la función reproductora. En términos energéticos, este canal le proporciona a la mujer el *Yin*, la esencia y los fluidos importantes en la pubertad, la concepción, el embarazo, el parto y la menopausia. Se encuentra estrechamente relacionado con el útero y el sistema reproductivo en su totalidad, incluyendo los genitales internos y externos de la mujer. Todos los problemas relacionados con el cérvix, la vagina y la vulva guardarán conexión directa con él.

◦ **Canal *Du***

Representa el aspecto *Yang* de la función reproductiva de la mujer. En la menstruación, influye sobre el Yang de riñón que decrece con el comienzo del sangrado menstrual y crece con la ovulación. En su trayectoria, tanto el canal *Du* como el *Ren* conectan con el corazón y el cerebro. Esto también podría explicar la influencia de los problemas emocionales sobre la función menstrual y ovárica.

En términos de las sustancias vitales, tanto el canal *Du* como el *Ren* conectan con la esencia de riñón, la sangre de útero y corazón, la médula y el mar de médula o cerebro. Por tanto, el eje del canal *Du–Ren* podría considerarse el equivalente del eje hipotálamo–hipófiso-ovárico.

◦ **Canal *Dai***

Es el único canal horizontal del cuerpo. Su recorrido es como el de un cinturón alrededor de la cintura. Es el responsable de nutrir la esencia de riñón, favorecer el descenso y ascenso del *Qi* y permitir el suave fluir del *Qi* de hígado. Tiene la función de dirigir y apoyar al *Qi* del útero.

La medicina tradicional china describe a los canales *Du*, *Ren*, *Chong* y *Dai* como conectados para la generación, circulación y descarga de esencia. Cuando estos canales sufren un bloqueo no se podrá generar esencia de una forma apropiada, lo que conllevará la aparición de problemas ginecológicos.

◦ **Canal Yin Qiao**

Este canal influye especialmente en el sistema reproductivo y la zona inferior del abdomen de la mujer. Se puede utilizar terapéuticamente en patologías correspondientes a síndromes de exceso, como las masas abdominales y fibromas, en el momento de la expulsión del feto y placenta retenida en el momento del parto, así como cuando haya problemas en la zona genital (Maciocia 2011).

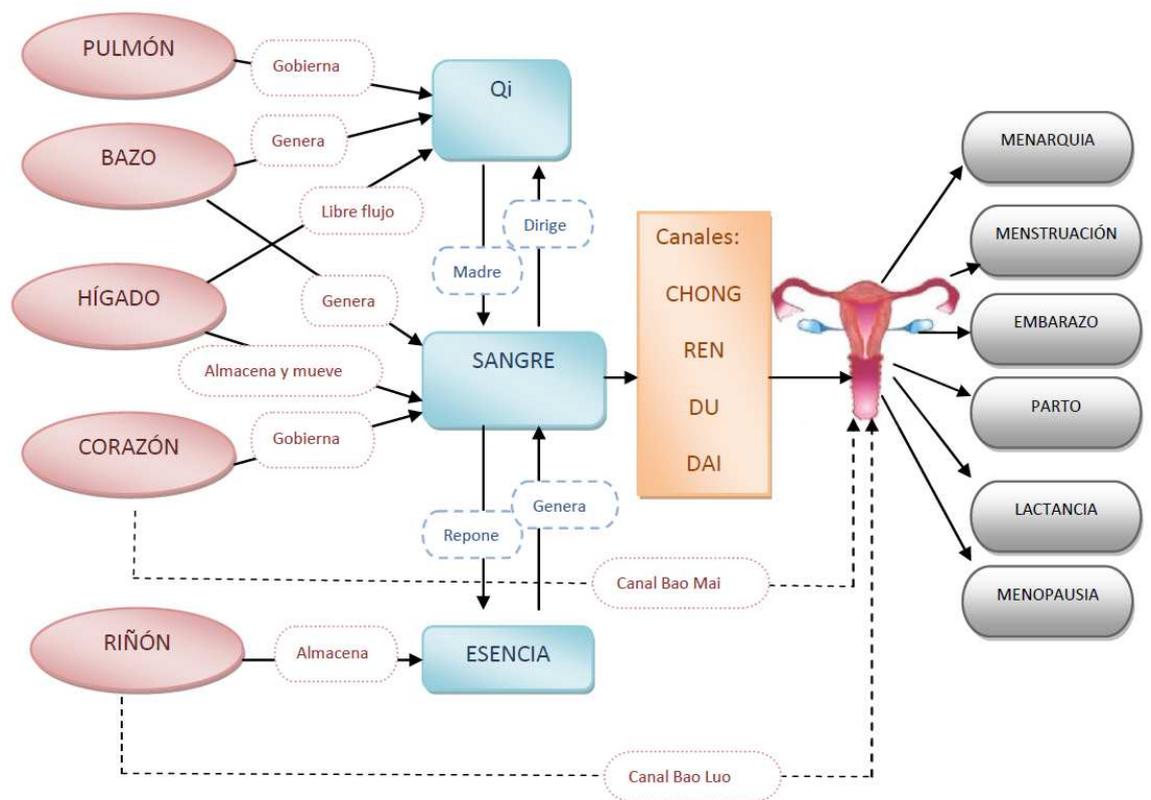


Figura 2.- Interrelación entre los órganos internos, las sustancias vitales, el útero y los canales extraordinarios.

1.4. El ciclo menstrual

La medicina occidental describe que el ciclo menstrual se presenta en la mujer con la menarquía. La telarquia marca el momento del inicio de la pubertad siendo este periodo de cambio donde se produce la activación de la función hormonal ovárica. La medicina tradicional china describe la aparición del ciclo menstrual como un reflejo de la activación del *Tian Gui*. En resumen, cada mes los ovarios liberarán un óvulo potencialmente fecundable y la no consecución de un embarazo dará lugar al sangrado o flujo menstrual.

Desde una perspectiva médica occidental, podría decirse que el ciclo menstrual es consecuencia de la acción hormonal del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico que actúa sobre diferentes estructuras del tracto reproductivo en función de los cambios hormonales periódicos del ovario (Tresgueres & Castillo 2010).

Sin embargo, desde la óptica de la medicina tradicional china, el ciclo menstrual aparece como resultado de la acción armónica, sobre el útero, del *Qi*, la sangre y de la relación de interdependencia, de crecimiento y de decrecimiento e intertransformación del *Yin* y el *Yang*. Por todo ello, la medicina tradicional china postula que la fertilidad de una mujer dependerá totalmente del equilibrio constante entre su *Yin* y *Yang* (Maciocia 2011, Lyttleton 2004, Guicheng 2001). (Figura 3)

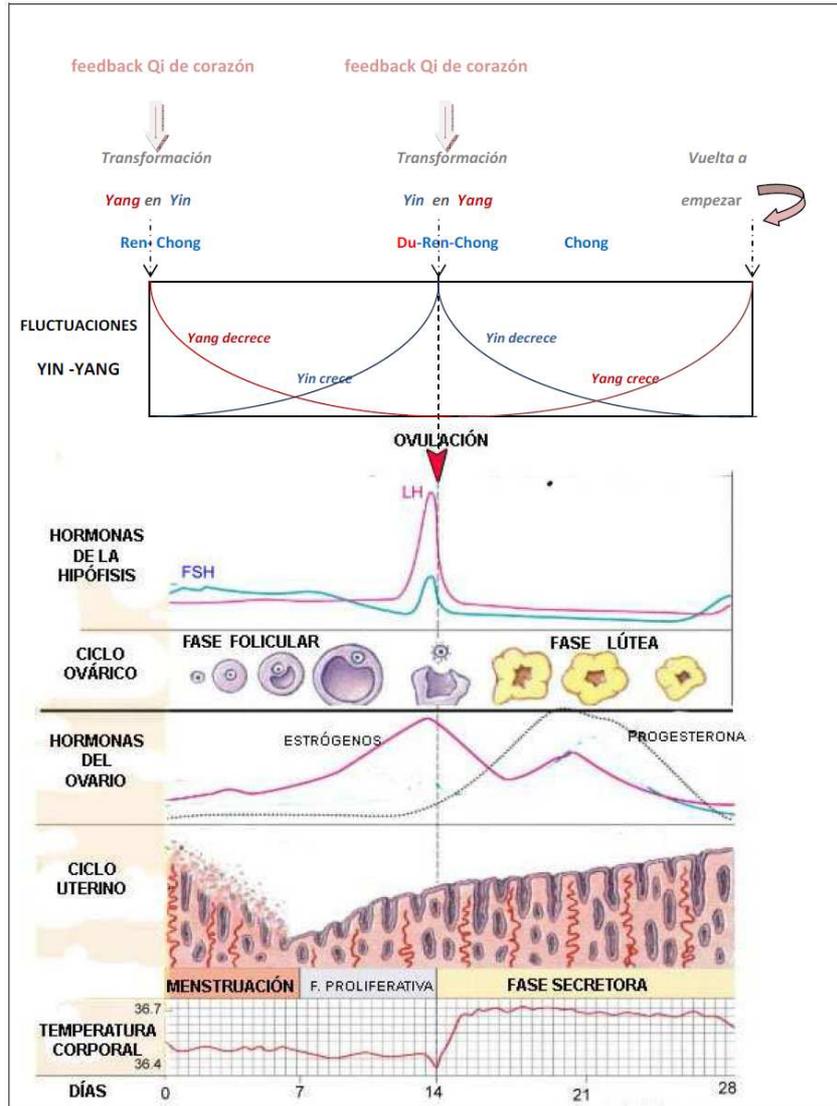


Figura 3.- Representación del ciclo menstrual de la mujer desde una perspectiva médica occidental y china.

1.4.1. El ciclo menstrual y sus dos fases en medicina occidental

La medicina occidental divide el ciclo menstrual en dos fases: la folicular y la lútea. A su vez, la fase folicular se divide en tres subfases: la folicular temprana, la folicular media y la folicular tardía. Igualmente, la fase lútea, también se divide en tres subfases: la lútea inicial, la lútea media y la lútea tardía o luteolítica.

El ciclo menstrual comienza con la fase folicular coincidiendo con el inicio del desarrollo en el ovario de un número considerable de folículos, siendo de todos ellos únicamente uno el que se convertirá en totalmente maduro, el folículo de Graaf. Éste se romperá liberando a la cavidad abdominal al ovocito junto con la corona radiada. Una vez liberado, el ovocito será captado por las fimbrias de la trompa y transportado por ésta al interior del útero. Todos estos acontecimientos serán necesariamente mediados por niveles apropiados de gonadotropinas, hormona folículoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH), en las diferentes subfases de la misma.

Con el inicio del sangrado menstrual comienza la **«fase folicular temprana (del día 1 al 4)»**. En esta fase aumentan ligera o moderadamente los niveles de FSH y LH. Especialmente los niveles elevados de FSH serán los que favorecerán el desarrollo progresivo de algunos folículos antrales hasta llegar al estadio de antral. A continuación, los estrógenos secretados por el folículo conllevarán un aumento de receptores de FSH en la granulosa y de receptores de LH mediado por la acción conjunta de la FSH y estrógenos. Tanto los estrógenos como la FSH serán quienes permitan que los folículos antrales comiencen a crecer rápidamente.

Con el avance a la **«fase folicular media (del día 5 al 7)»**, el desarrollo folicular irá progresando, lo que conllevará un lento y progresivo aumento de los estrógenos y la inhibina. El folículo que alcance un mayor desarrollo secretará mayor cantidad de estrógenos favoreciendo la proliferación de las células de la granulosa y un aumento de receptores FSH y LH en las mismas. La elevada secreción de estrógenos, a su vez, actuará inhibiendo la secreción de FSH y LH disminuyendo sus niveles séricos lo que dará lugar a la atresia de los folículos menos dotados de receptores y, por tanto, al desarrollo de un folículo dominante único.

La **«fase folicular tardía (del día 8 al 12)»**, conlleva un incremento del estradiol hasta alcanzar su valor máximo antes del pico ovulatorio de la LH. Es aquí, en esta fase, donde el endometrio proliferará y el moco cervical comenzará a ser más fluido.

La fase siguiente corresponderá a **«la ovulación (del día 13 al 14)»**. En ella, se alcanzará el pico máximo de estradiol y, de 24 a 48 horas después, aparecerá el pico ovulatorio de la LH y otro de FSH presentando sus valores máximos entre 16 ó 24 horas antes de la ovulación. La LH y la FSH actúan de forma sinérgica provocando una tumefacción rápida del folículo antes de la ovulación. La LH también actúa induciendo una mayor secreción de progesterona y una menor secreción de estrógenos, más o menos un día antes de la ovulación. El pico ovulatorio de la LH y la progesterona darán lugar a la ovulación que supondrá la maduración total del folículo de Graaf, su ruptura y la liberación del ovocito contenido en su interior.

Una vez producida la ovulación, los niveles de estradiol disminuirán y aumentarán lentamente los de progesterona. Es en este instante cuando la proliferación del endometrio será máxima, el moco cervical presentará máxima filancia y la temperatura corporal basal presenta su cénit.

Después de la ovulación, tras la expulsión del ovocito, las células granulosas se convierten en células luteínicas dando comienzo la **«fase luteínica inicial (del día 15 al 21)»**. El cuerpo lúteo se forma por la acción de la LH a partir de los restos foliculares. La maduración del cuerpo lúteo producirá una elevación de los niveles de progesterona, el estradiol volverá a incrementarse y la LH y FSH disminuirán paulatinamente favoreciendo la involución del cuerpo lúteo. Durante este periodo de tiempo, el endometrio se transforma en secretor preparándose para la anidación del cigoto en el caso de que hubiera fecundación.

En la **«fase luteínica media (del día 22 al 24)»**, la progesterona alcanza su máxima concentración, el estradiol alcanza un segundo pico (inferior al de la fase periovulatoria) y, la FSH y la LH presentan los niveles más bajos de todo el ciclo. Llegado este punto, el endometrio presenta mayores características secretoras y la secreción del moco cervical disminuye notablemente volviéndose espeso y no filante.

El ciclo llegará a su fin cuando entra en la «*fase luteínica tardía (del día 25 al 28)*». Comenzarán a declinar los niveles de progesterona y estradiol y, de forma inversamente proporcional, se incrementarán la secreción de la FSH y LH. Este aumento de la concentración de FSH y LH es el responsable del crecimiento de nuevos folículos para que comience un ciclo nuevo. Por otra parte, la luteólisis, asociada a la disminución de niveles de esteroides ováricos desencadenarán la desintegración del tejido endometrial dando paso al inicio del flujo menstrual (Tresgueres & castillo 2010, Guyton & Hall 2011).

1.4.2. El ciclo menstrual y sus cuatro fases en medicina china

La medicina tradicional china considera que el ciclo menstrual presenta cuatro fases. El ciclo menstrual es la manifestación cíclica del crecimiento y decrecimiento del *Yin* y el *Yang* y de la mutua transformación entre ellos.

El *Yang* decrecerá cuando comience el sangrado menstrual y alcanzará su mínima expresión a mitad del ciclo, justo en el momento en que la temperatura basal desciende antes de que se produzca la ovulación. Sin embargo, el *Yin* comenzará a crecer con la aparición del sangrado menstrual, y alcanzará su punto culminante en el mismo momento en que el *Yang* muestre su mínima expresión. A partir de su nivel mínimo, justo a mitad del ciclo, el *Yang* comienza a crecer rápida y progresivamente hasta el día antes del sangrado. Por el contrario, el día antes del sangrado, el *Yin* se encuentra en su mínima expresión. Con la aparición del sangrado, el *Yin* comenzará a crecer progresivamente hasta alcanzar su punto culminante a la mitad del ciclo. Alcanzado este punto, comenzará a disminuir hasta el comienzo del próximo sangrado.

Esto es debido a que cuando el *Yang* llega a su máxima expansión, se contraerá para transformarse en *Yin*. La transformación del *Yang* en *Yin* y viceversa se encuentra bajo el control de la acción de descenso del *Qi* del órgano corazón y seis de los ocho canales extraordinarios.

En el ciclo menstrual, debe existir un equilibrio en el descenso del *Qi* de corazón y la sangre del corazón, a través del canal *Bao*, al útero. Que el *Qi* de corazón descienda a riñón es necesario para favorecer la ovulación y la menstruación. Su acción reguladora sobre las fluctuaciones entre el *Yin* y el *Yang*, ejercerá una acción de retroalimentación entre corazón y riñón en el momento en que el *Yin* y el *Yang* presentan su pico máximo en el ciclo menstrual.

Los seis canales extraordinarios, que también participan en el control del ciclo menstrual son los canales *Chong* y *Ren*, encargados de controlar el flujo del *Yin* y el *Yang*, los canales *Yin Qiao* y *Yang Qiao*, responsables de mantener el equilibrio entre el *Yin* y el *Yang*, y los canales *Yin Wei* y *Yang wei*, cuya función será la de mantener la conexión entre el *Yin* y el *Yang*.

Para el ciclo menstrual la medicina china describe cuatro fases hablando de una primera fase o fase menstrual una segunda fase o fase post-menstrual, una tercera fase u ovulación y, por último, una cuarta fase o fase premenstrual.

La «**fase primera o fase menstrual**», sucede con el sangrado menstrual. Se caracteriza por presentar un movimiento descendente del *Qi* y de la sangre que favorece la correcta eliminación de la sangre durante el periodo. La actividad de esta fase se encuentra centrada en el *Xiao Fu* o zona central de la parte baja del abdomen, y en ella se encuentran implicados el canal *Chong* y *Ren*, así como la sangre procedente del órgano hígado que abastece al canal *Chong*. El sangrado que indica el comienzo de esta fase supondrá una fuerte caída del *Yang* y el punto de inflexión en la transformación del *Yang* en *Yin*. A partir de este momento el *Yang* decrece desde su máximo nivel y el *Yin* comienza a crecer desde su mínimo nivel. La transformación del *Yang* en *Yin* está regulada por los mecanismos de retroalimentación del corazón, es decir, por el *Qi* de corazón.

A esta fase le sigue la «**fase segunda o fase post-menstrual**». A partir de este momento es cuando el *Yang* irá decreciendo y el *Yin* irá creciendo con bastante rapidez. Este crecimiento de *Yin* de riñón reflejará el desarrollo folicular mediado por la elevación de los niveles de FSH y el incremento de los estrógenos existentes en la fase folicular.

En esta fase la esencia o *Jing* madurará nutriendo de esta manera al útero y los folículos, así como impulsando el crecimiento del endometrio. El crecimiento del *Yin* en esta fase también será el responsable de un aumento del flujo vaginal y la formación de moco fértil en la mitad del ciclo.

Una vez llega a su fin, da paso a la «**fase tercera u ovulación**». Esta fase se inicia con la ovulación. En esta fase se encontrarán involucrados el canal *Du*, el *Ren* y *Chong*, por encontrarse en plena acción aportando *Qi* y sangre, para que se produzca la ovulación. La actividad se encontrará centrada en el *Shao Fu* o lados laterales de la zona baja del abdomen. La ovulación va a depender del *Yin* de riñón y del calor del *Yang de riñón* debido a que los óvulos y estrógenos presentan naturaleza *Yin* y la progesterona naturaleza *Yang*. Durante esta fase el *Yin* alcanza su máximo nivel y es el otro punto de inflexión del ciclo en el que ocurre la transformación de *Yin* en *Yang*, siendo en este momento cuando los estrógenos alcanzarán su nivel más alto y aparecerá moco fértil transparente como indicador de que la ovulación es inminente y el *Yin* ha alcanzado su máximo nivel. El moco fértil se considera una expresión directa del *Yin* y la esencia de riñón y su aparición se encuentra regulada por el canal *Ren*.

Será cerca de la ovulación y durante la misma cuando participen los canales *Ren* y *Du*, y el *Yang* crezca rápidamente. El *Yang* se eleva bruscamente en el momento del pico ovulatorio de LH y del comienzo de la secreción de progesterona. Después de la ovulación es el canal *Chong* el que toma el control sobre el ciclo. Además, se mantiene constante el incremento del *Yang* aumentando la temperatura basal como una manifestación del mismo.

Las fases primera y tercera del ciclo, son especialmente importantes por ser las dos únicas fases que marcan el punto de inflexión para la transformación *Yin-Yang*. En la fase primera, el *Yang* se transformará en *Yin*, y, en la fase tercera, el *Yin* en *Yang*. Asimismo, se observa que, en ambas fases, hay movimiento de *Qi*. Mientras en la primera fase se origina un movimiento descendente en el *Xiao Fu*, en la tercera fase se produce un movimiento ascendente en el *Shao Fu* o zona de los lados laterales del abdomen. Igualmente, hay diferencias en los canales implicados, siendo el canal *Chong* el que ejerce su control sobre la primera fase y los canales *Du*, *Ren* y *Chong* los que lo ejercen sobre la

tercera. En ambas fases es el *Qi* de corazón el responsable de la transformación del *Yin* en *Yang*, y viceversa, y de la expulsión del óvulo desde el folículo.

Tras la ovulación, aparece la «*fase cuarta o fase pre-menstrual*». Durante esta fase, los principales protagonistas son el *Qi* y la sangre. Principalmente el *Qi* y la sangre de hígado por participar impulsando el sangrado menstrual. El canal Chong ejerce una fuerte influencia en este momento y el *Yang* crece hasta alcanzar su máximo mientras el *Yin* decrece hasta alcanzar su mínimo. El crecimiento de *Yang* calienta el útero lo que convierte al endometrio en receptivo a la implantación. En esta fase, el decrecimiento de *Yin* asegura el crecimiento del *Yang*. El crecimiento de *Yang* es importante por ser el responsable de expulsar del útero los factores *Yin* patógenos tales como el frío, la humedad-flema y la estasis sanguínea.

Los síntomas premenstruales que en ocasiones aparecen en esta fase podrían deberse al bloqueo de *Qi* de hígado o fuego de corazón o de hígado como resultado de un exceso de *Yang*. No obstante, un déficit de *Yang*, por insuficiencia de *Yang* de bazo o de riñón, también podría causar síntomas premenstruales. (Maciocia 2011, Guicheng 2001).

1.4.3. Correspondencias biomédicas del ciclo menstrual

Existe una correspondencia bastante estrecha entre las fases del ciclo menstrual en medicina occidental y medicina tradicional china. La fase primera del ciclo menstrual de la medicina tradicional china corresponde con la duración del sangrado del ciclo menstrual occidental. La fase segunda concuerda con la fase folicular occidental. La fase tercera coincide con la ovulación y la cuarta con la fase lútea occidental.

Mientras la medicina occidental explica el sangrado menstrual como resultado del aumento de la concentración de FSH y LH en la fase lútea, que junto a los niveles bajos de esteroides ováricos favorecerá la luteólisis, la medicina tradicional china expone que el sangrado de la menstruación o *celestial Gui* tendrá que ver con la sangre de hígado y la función energética del canal *Chong*. En medicina tradicional china, en la primera fase del ciclo, para que el ciclo menstrual sea normal *Yang* deberá decrecer rápidamente.

En el caso de que *Yang* no decreciera, el sangrado se retrasaría. Si, por el contrario, *Yang* decreciera demasiado rápido, normalmente debido a una preexistente insuficiencia de *Yang en la mujer*, la menstruación sería temprana o abundante.

La fase folicular es descrita, por la medicina occidental, en términos de desarrollo folicular orquestado por la FSH, la LH y los estrógenos. La medicina tradicional china la describe gobernada por la influencia de la sangre de hígado, la función de riñón y la acción energética del canal *Ren*. En la segunda fase del ciclo se produce el decrecimiento de *Yang* que asegura el crecimiento de *Yin*. Por consiguiente, cuando *Yin* y *Yang* no crecen ni decrecen en el momento adecuado, serán demasiado iguales y el ciclo no podrá progresar con normalidad. Consecuentemente, si el *Yin* no crece lo suficientemente rápido, la ovulación podría retrasarse y, si *Yang* no decrece lo suficientemente rápido podría dar lugar a una ovulación temprana.

El pico ovulatorio de la LH que conlleva la presencia de moco fértil, la proliferación del endometrio y la ovulación es, para la medicina china, un reflejo de la acción del *Yin* y *Yang* de riñón, así como del canal *Ren* y *Chong*. Si las fluctuaciones *Yin* y *Yang*, en la tercera fase, no acontecen de forma adecuada podría dar lugar a un exceso de *Yin* o a una insuficiencia de *Yang*. Estas condiciones generan humedad y la flema que pueden obstruir el útero retrasando la ovulación.

En el caso inverso, exceso de *Yang* o insuficiencia de *Yin*, este desequilibrio puede producir una ovulación temprana.

Por último, la fase lútea, desde la perspectiva de la medicina tradicional china, se divide en dos partes. La primera parte se encuentra regida por el *Yang* de riñón y el canal *Du*. La segunda parte está controlada por el *Qi* de hígado, y la sangre de hígado y el canal *Chong*.

Además la medicina tradicional china considera que la hormona de mayor influencia en la fase folicular, como el estradiol, presenta naturaleza *Yin*. Mientras que aquella con mayor influencia en la fase lútea, como la progesterona, tendrá naturaleza *Yang*.

Para la medicina tradicional china el *Yin* se relaciona con los fluidos, el moco fértil, las temperaturas bajas así como el *Yang* se relaciona con la evaporación o deshidratación del moco y el aumento de la temperatura.

El eje hipotálamo-hipófiso-ovárico se corresponderá con el eje que forma el canal *Du–Ren*. Ambos canales se originan en el riñón, que es el órgano principalmente implicado en la función reproductora y, por tanto, en la infertilidad. Sin embargo, será el canal *Du* el responsable de controlar el aspecto *Yang* del ciclo, debido a que su trayecto cruza el cerebro teniendo cierta acción sobre el hipotálamo. Por otra parte, el trayecto de los canales *Ren* y *Chong*, cruza la zona de los ovarios, lo que les permite tener control sobre el aspecto *Yin* y *Yang* del ciclo. (Maciocia 2011).

1.5. Etiología de la infertilidad en el contexto de la medicina occidental y la medicina tradicional china

Las principales causas de infertilidad en la mujer, según la medicina occidental, son la disfunción ovárica, la enfermedad tubárica, la endometriosis, y las alteraciones cervicales o uterinas (Jose-Miller y cols. 2007). Además, se estima que alrededor de un 15 ó 30% de los casos son de causa desconocida (Gelbaya y cols. 2014).

Indudablemente, no existen categorías equivalentes en medicina tradicional china, no obstante, los cuadros sintomáticos presentados, pueden ser analizados y clasificados en los distintos tipos de diagnóstico que la medicina tradicional china establece.

La medicina tradicional china describe que la infertilidad femenina puede tener origen en la insuficiencia o en el exceso. La infertilidad de tipo insuficiencia puede estar asociada a una insuficiencia de sangre, a una insuficiencia de *Yin* de riñón o a una insuficiencia de *Yang* de riñón. Mientras que la infertilidad de tipo exceso se asocia a factores patógenos tales como el frío, el calor en sangre, la humedad, el bloqueo de *Qi*, la estasis sanguínea y la flema.

En "*la infertilidad de tipo insuficiencia*", se ve comprometida en la mujer la función nutritiva de los canales *Ren* y *Chong*. Además, existe una deficiencia de las sustancias vitales esenciales para la concepción. La fertilidad sólo puede ocurrir cuando existe un equilibrio perfecto entre el aspecto *Yin* y *Yang* de la esencia.

La esencia, en su forma *Yin* junto con la sangre, actúa como base material de la concepción. El calor, o acción fecundadora, la aportará su aspecto *Yang*. En el caso de que el *Yin* o la sangre se conviertan en deficientes, todos los procesos de la fisiología femenina que dependan de su función nutritiva, se verán perturbados. Viéndose afectados por este déficit el crecimiento folicular, la maduración del ovocito y el desarrollo del embrión fecundado. Sin embargo, con la insuficiencia de *Yang*, es la acción fecundadora la que queda mermada.

Por otra parte, "*la infertilidad de tipo exceso*" aparece por un bloqueo u obstrucción en la mujer. Puede deberse a la acción de diferentes factores patógenos actuando a nivel del útero y los canales *Ren* y *Chong*.

El frío, obstruye el útero y afecta al *Yang* disminuyéndolo. Su opuesto es el calor, en el caso de la infertilidad, calor en sangre. Crea condiciones adversas a la fecundación y puede desencadenar estasis sanguínea. La humedad-flema suele afectar a las mujeres en la parte inferior del cuerpo imposibilitando el libre movimiento del *Qi* y la sangre.

En definitiva, provoca estancamiento de *Qi* y estasis de sangre además de alterar la adecuada función de obtención de la esencia por los canales *Ren* y *Chong*, de forma que la mujer no podrá concebir. El bloqueo de *Qi* de hígado, produce un estancamiento de *Qi*. La estasis sanguínea resultante es otra causa frecuente de infertilidad actuando del mismo modo que en el caso de la estasis sanguínea producida por la humedad. La obstrucción dará lugar a una inadecuada transformación del *Qi*, de la esencia y de la sangre por lo que la fecundación e implantación no podrá producirse (Maciocia 2011; Liang 2003) (Figura 4).

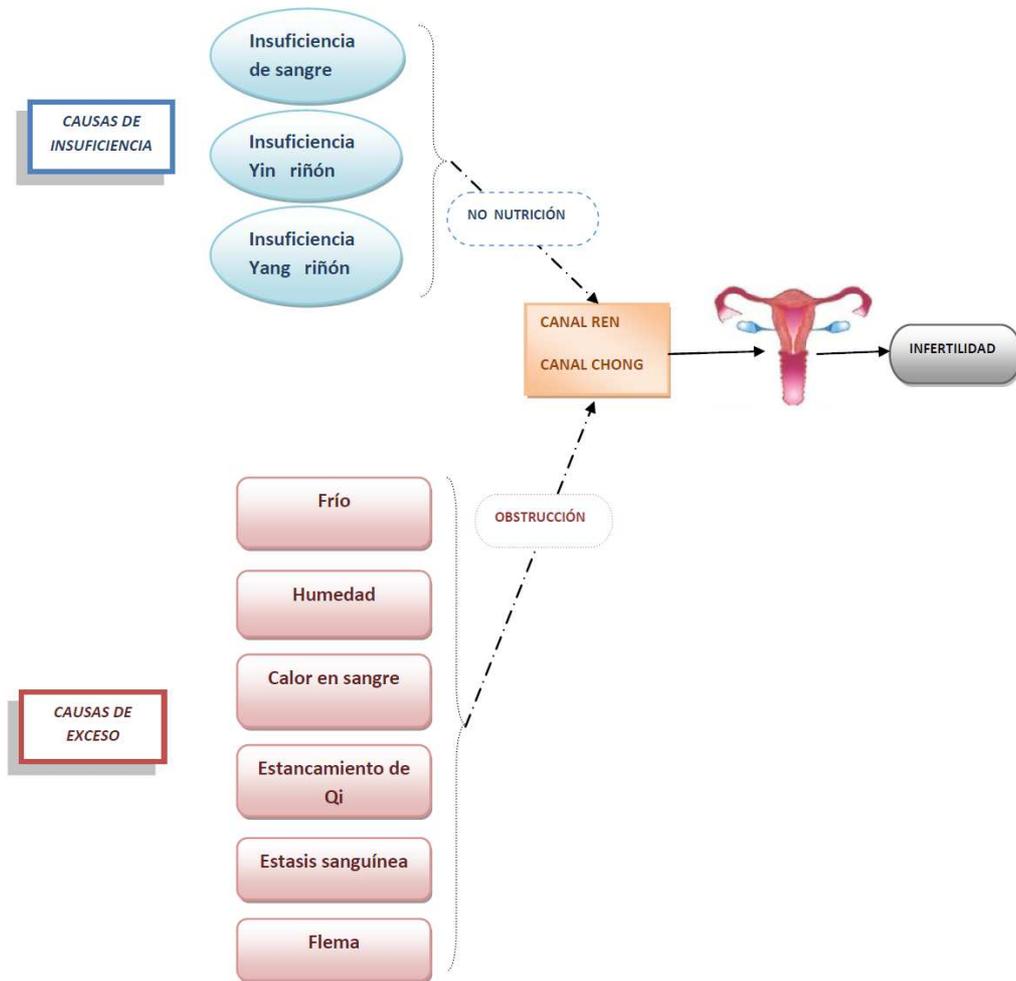


Figura 4.- Diagrama de las causas que establece la medicina tradicional china para la infertilidad.

La medicina tradicional china también define síndromes de origen mixto como causa de infertilidad en la mujer:

- Insuficiencia de Yang de riñón con humedad y flema en útero.
- Insuficiencia de Yang de riñón con humedad.
- Insuficiencia de Yang de riñón con estasis de sangre.
- Insuficiencia de Yang de riñón con estasis de sangre y humedad.

1.6. Correspondencias de las causas médicas de la infertilidad entre ambas medicinas

No siendo posible establecer una relación directa entre las causas de infertilidad, definidas por la medicina occidental y la tradicional china, se puede utilizar la sintomatología de las diferentes causas descritas por la medicina occidental para clasificarlas en las diferentes categorías que establece la medicina tradicional china.

Así se puede distinguir que:

- La ausencia o secreción cervical insuficiente indica una deficiencia de esencia de riñón y una debilidad de la fase proliferativa.
- La ausencia de ovulación u ovulación irregular se corresponde con una insuficiencia de riñón.
- El boqueo de las trompas se debe a una obstrucción provocada por la presencia de humedad, posiblemente con calor tóxico, y/o estasis sanguínea.
- Los miomas uterinos, quistes en ovarios y endometriosis aparecen como resultado de una estasis sanguínea crónica o severa. En ocasiones la estasis sanguínea irá acompañada de flema (Maciocia 2011).

1.7. Principio de tratamiento para las diferentes categorías de infertilidad en medicina tradicional china

Siendo las técnicas de reproducción asistida y los métodos farmacológicos y quirúrgicos las herramientas más valiosas en su tratamiento, la infertilidad también puede ser abordada desde una perspectiva médica tradicional china.

En medicina tradicional china, el tratamiento de la infertilidad se realiza de acuerdo a las cuatro fases del ciclo menstrual anteriormente descritas. Este tratamiento está basado principalmente en tratar la energía de riñón ya que las cuatro fases aparecen como resultado del crecimiento-decrecimiento del *Yin-Yang* del riñón y el *Tian Gui*. Motivo por el que la energía del riñón es la base de la reproducción.

Desde la perspectiva de la acupuntura, los canales *Du*, *Ren* y *Chong*, son la base de la maduración folicular, la ovulación y el desarrollo del cuerpo lúteo. Estos canales deberán usarse siempre en el tratamiento de la infertilidad.

Por una parte, los canales *Ren* y *Chong* tienen naturaleza *Yin* y representan la base biológica de los folículos, ovocitos y cuerpo lúteo. Por otra parte, el canal *Du* presenta naturaleza *Yang* y es la fuerza de transformación que asiste a todos los procesos biológicos implicados en la fecundación: la maduración de los folículos, expulsión del ovocito e involución del cuerpo lúteo. (Maciocia 2001; Lyttleton 2004).

1.7.1. Principio de tratamiento para la infertilidad de tipo insuficiencia

- *Insuficiencia de Yang de riñón*

El tratamiento para este síndrome consiste en tonificar y calentar con moxibustión el *Yang* de riñón y fortalecer útero.

- *Insuficiencia de Yin de riñón*

Se trataría nutriendo el *Yin* de riñón y la esencia.

- *Insuficiencia de sangre*

Básicamente se nutre la sangre y la esencia fortaleciendo hígado y riñón.

1.7.2. Principio de tratamiento para la infertilidad de tipo exceso

- *Frío en útero*

El tratamiento consiste en calentar y tonificar el *Yang* de riñón, calentar útero y dispersar el frío.

- *Humedad en la parte media-baja del cuerpo*

Se trata eliminando la humedad y desbloqueando los canales *Ren* y *Chong*.

- *Calor en sangre*

Su enfoque está en eliminar el calor en sangre y regular el ciclo menstrual.

- *Bloqueo o estancamiento de Qi*

Se elimina el bloqueo movilizando el *Qi*, se calma el hígado y se regula el ciclo menstrual.

- *Estasis sanguínea*

Se elimina la estasis a la vez que se tonifica la sangre, se calma el hígado, se regula la función del canal *Chong* y los ciclos menstruales.

- *Humedad-Flema*

Se elimina la humedad-flema y se tonificará el *Yang* de bazo y riñón (Maciocia 2011).

1.8. La acupuntura como tratamiento adyuvante en las técnicas de reproducción asistida

1.8.1. Mecanismos de acción de la acupuntura en el tratamiento de la infertilidad.

Son varias las revisiones publicadas que han informado sobre los potenciales mecanismos de acción de la acupuntura cuando se utiliza como tratamiento adyuvante a la FIV (Chang y cols. 2002; Anderson y cols. 2007; Hung y cols. 2008).

Se ha hipotetizado que los mecanismos de acción de la acupuntura podrían estar relacionados con su acción inhibitoria del sistema simpático central. Modificaría así las concentraciones de neuropéptidos tales como las β -endorfinas, afectando a los niveles de GnRH ejerciendo un efecto regulador sobre el eje hipotálamo–hipófiso-ovárico y los niveles de FSH, LH y E2 (Chang y cols. 2002; Anderson y cols. 2007).

En los últimos años, se ha empleado la resonancia magnética funcional con el fin de intentar establecer cuáles son los mecanismos de acción de la acupuntura. Estos estudios han mostrado efectos regionales específicos y cuantificables sobre estructuras cerebrales relevantes. Parece actuar a través de un efecto modulador complejo sobre las respuestas neuronales producidas a nivel del sistema límbico-paralímbico-neocortical, de la amígdala y del hipotálamo (MacPherson y cols.2008; Fang y cols.2009 ; Hui y cols. 2009, Hui y cols. 2010; Bai y cols. 2010; Qin y cols. 2011).

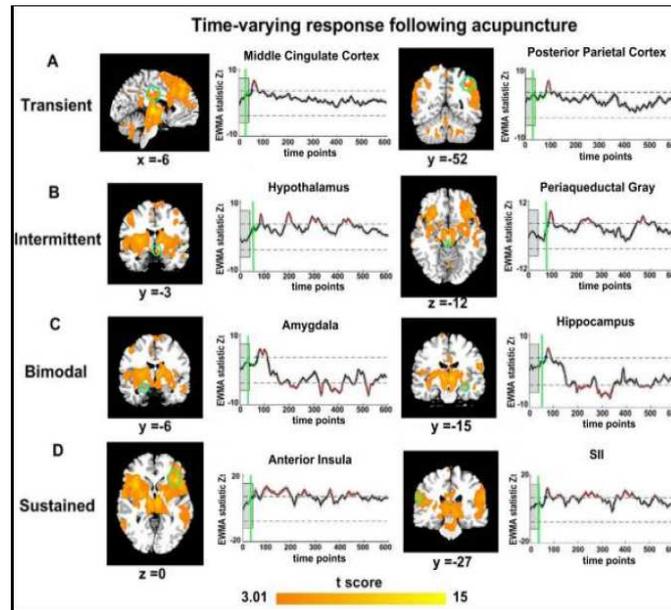


Figura 5.- Respuesta diferencial neuronal temporal, inducida por la inserción de la aguja en el punto de acupuntura E36. El periodo de referencia se indica en el rectángulo sombreado de gris. EWMA-statistic se muestra con la línea negra de la gráfica corregida en el tiempo y en el espacio. El sombreado de color gris indica el error estándar. El punto de cambio (CP) para la actividad de inicio se corresponde con la línea verde. Los trazos de control se muestran con líneas de trazos. Abreviaturas: SII = Corteza somatosensorial secundaria. (Bai et al 2010).

Se cree que esta acción inhibitoria de la acupuntura podría tener una acción reguladora a nivel del sistema nervioso periférico, ejerciendo una acción positiva en los índices de resistencia y de pulsatilidad de la arteria uterina, aumentando en consecuencia el flujo sanguíneo en útero y ovarios, así como mejorando la morfología endometrial. Además, también regularía los niveles de óxido nítrico que inhibiría las contracciones de la musculatura lisa del útero (Guo y cols. 2011).

Sin embargo, el efecto de mejoría de la morfología endometrial aún no ha podido ser demostrado (Smith y cols. 2009). Se ha informado que realizar acupuntura en el punto IG4 en ratas reduce la expresión de la COX-2 en el útero (Kim y cols. 2000; Huang y cols. 2011; Hung Yu Ng y cols. 2008). Stener-Victorin y cols. (1996), encontraron efectos positivos evidenciados en los índices de pulsatilidad de diez pacientes que fueron tratadas con ocho sesiones de electroacupuntura durante su tratamiento de fecundación *in vitro*.

Esta hipótesis se apoya en los resultados posteriores de un estudio prospectivo y aleatorio del mismo grupo en el que se comparó el uso de la electroacupuntura con el de alfentanilo para la analgesia necesaria en el momento de la captación ovocitaria. Aunque el estudio del efecto sobre la fertilidad no era el objetivo principal del estudio, se evidenció una mayor tasa de implantación y de embarazo evolutivo en el grupo que recibió electroacupuntura en comparación con el que recibió alfentanilo (Stener-Victorin 1999; Stener-Victorin & Humaidan 2006).

Sin embargo, estudios posteriores prospectivos y de mayor tamaño muestral, del mismo grupo, no fueron capaces de confirmar el efecto positivo sobre el rendimiento reproductivo de la electroacupuntura administrada en el día de la captación ovocitaria anteriormente descrito (Stener- Victorin y cols. 2003; Humaidan & Stener-Victorin 2004; Stener-Victorin 2005).

Otros autores tampoco pudieron demostrar diferencias significativas en la medición del índice de pulsatilidad de la arteria uterina al utilizar acupuntura, en el día de la transferencia embrionaria, aunque es cierto que sí se demostraron diferencias significativas en cuanto al rendimiento reproductivo en términos de embarazo clínico (Paulus 2002).

Otra acción descrita para la acupuntura ha sido su efecto positivo sobre la disminución del estrés. Ha sido informado que tanto el diagnóstico como el tratamiento de la infertilidad son un factor de estrés para la pareja infértil.

La dificultad de no poder satisfacer el deseo de maternidad y paternidad, es el factor estresante más importante. Las técnicas y las pruebas médicas invasivas empleadas y el fracaso del tratamiento también contribuyen.

Concretamente, en la fecundación *in vitro* se distinguen tres momentos significativos donde se activan los niveles de estrés. Coinciden con el inicio del tratamiento, la transferencia embrionaria y el momento del resultado de la prueba de embarazo. Además, se conoce que el resultado fallido de los tratamientos suele ir acompañado de ansiedad, depresión y rabia (Muñoz 2009).

Otros autores exponen que las mujeres infértiles sufren un mayor desajuste emocional y afecto negativo en comparación con los hombres infértiles. También presentan mayor ansiedad estado-rasgo que las mujeres fértiles (Moreno- Rosset 2011). Se ha evidenciado mayor frecuencia e intensidad de estados de ansiedad en las mujeres sometidas a tratamientos de estimulación ovárica para fecundación *in vitro*, siendo estos correlacionados con niveles elevados de prolactina y cortisol séricos (Harlow 1996).

Se admite que los niveles de prolactina y cortisol aumentan en mujeres que reciben tratamientos de FIV. Sin embargo, se ha observado que lo hacen significativamente en menor cuantía cuando se utiliza la acupuntura como tratamiento adyuvante (Magarelli 2009).

Otros autores han señalado que el estrés puede afectar a las tasas de embarazo, por haberse descrito una correlación positiva entre los bajos niveles urinarios de adrenalina, noradrenalina y cortisol y mejores tasas de embarazo en FIV e ICSI (Smeenk 2005). Al estudiar el estrés e inmunidad, en cuarenta mujeres que se sometían a tratamientos de FIV-ICSI, se halló que su condición prolongada de estrés por los tratamientos quedaba asociada a altas cantidades de linfocitos T activos en sangre periférica que afectaban a los resultados al reducir la tasa de implantación (Gallinelli 2001).

Del mismo modo, se ha podido demostrar que en mujeres con niveles más elevados de estrés disminuye el número de ovocitos recuperados, el número de embriones transferidos y la probabilidad de gestación (Klonoff-Cohen 2001).

La medicina tradicional china describe que cada órgano representa un aspecto mental-espiritual del ser humano. El corazón se relaciona con la mente o *Shen*; el hígado se relaciona con el alma etérea, *Hun* o sistema límbico; los pulmones se relacionan con el alma corpórea, *Po* o cerebro reptiliano; el bazo se relaciona con el intelecto y la memoria, *Yi* o corteza y la mente; y los riñones se relacionan con la fuerza de voluntad o *Zhi*.

Para la medicina tradicional china, las emociones se entienden como causa de enfermedad cuando se mantienen en el tiempo. Estas emociones se consideran estímulos mentales que alteran la circulación del *Qi* y agitan la mente o *Shen*, el alma etérea o *Hun* y el alma corpórea o *Po*, rompiendo de este modo el equilibrio de los órganos, la armonía del *Qi* y de la sangre. Todo ello se debe a que cada órgano se encuentra asociado a una emoción y esta emoción será experimentada por el individuo cuando la energía de ese órgano se encuentre en desequilibrio (Maciocia 2011).

Cuando se experimenta la infertilidad, inevitablemente, se produce una afectación o impacto psicológico en la pareja infértil. Se experimentan emociones de sorpresa, negación, rabia, culpa, miedo, preocupación, dolor, soledad, depresión, esperanza-desesperanza cíclicas, angustia y ansiedad. Éstas se expresan a través de alteraciones a nivel conductual, ideacional y emocional (Papp 1988).

La medicina tradicional china describe que la ira afecta a la energía de hígado; la excitación excesiva y ansia a la de corazón; la preocupación a la de los pulmones y bazo; la melancolía a la de bazo; la tristeza a la de los pulmones y corazón; el miedo a la de los riñones y la conmoción a la de los riñones y corazón. La culpabilidad afecta a todos los órganos pero, en especial, a los pulmones, el corazón, el hígado y los riñones. La vergüenza está dirigida hacia adentro y hace que el *Qi* se estanque y, posiblemente, que también se hunda. Además, todas las emociones acabarán afectando a la energía del corazón, por ser el órgano que alberga la mente y la mente es la que siente las emociones.

La acupuntura reequilibra la energía en el cuerpo y elimina la emoción negativa asociada al desequilibrio energético de ese órgano (Maciocia 2011).

Domar y cols. (2009) resaltaron la importancia de la acupuntura por su efecto relajante y favorecedor de la actitud optimista que mostraban las pacientes durante los tratamientos de FIV. Sin embargo, no pudieron establecer una relación directa con el aumento de la tasa de embarazo. Otros autores refieren que la acupuntura, además de relajar a las pacientes antes y después de la transferencia embrionaria, también tiene un efecto positivo sobre la tasa de embarazo (Balk y cols. 2010, Pilkington y cols. 2007).

Grant L. y cols. realizaron una revisión de la literatura para analizar los beneficios aportados por la acupuntura a la salud mental y emocional de las mujeres que se sometían a un tratamiento de FIV. Fueron revisados siete estudios concluyendo que la acupuntura en las pacientes de FIV reducía el estrés, la ansiedad, la preocupación sobre el aspecto social y mejoraba el afrontamiento psicológico de la paciente (Grant & Cochrane 2014).

1.8.2. Ensayos clínicos previos y meta-análisis de fecundación *in vitro*-acupuntura

El primer estudio prospectivo randomizado que se realizó fue el de Paulus y cols. (2002). Se administró acupuntura y auriculoterapia en el día de la transferencia embrionaria. Se pudo evidenciar diferencias significativas, en la tasa de embarazo, entre el grupo de acupuntura y el grupo control de no intervención ($p=0.03$). La intervención consistió en administrar una sesión de 25 minutos de acupuntura, antes de la transferencia embrionaria, utilizándose los puntos PC6, B8, H3, DU20 y E29 y otra sesión, después de la misma administrándose los puntos E36, B6, B10 e IG4. Durante la inserción de la aguja, se buscó la sensación de *Deqi* y, a los 10 minutos, se volvió a buscar nuevamente (Paulus y cols. 2002).

En 2003, Paulus replicó el diseño de su primer estudio incluyendo un brazo de acupuntura placebo con agujas retráctiles. En esta ocasión, no se hallaron diferencias entre los grupos de acupuntura real y placebo ($p=0,39$) (Paulus y cols. 2003).

Desde entonces han sido numerosos los estudios, controlados y de cohortes, que se han realizado para evaluar el impacto de la acupuntura sobre el resultado de los tratamientos de fecundación *in vitro*. De todos los estudios controlados, sólo tres describieron el protocolo FIV empleado (Paulus y cols. 2002; Dieterle y cols. 2006; Westergaard y cols. 2006). La calidad de los embriones transferidos tan sólo fue plasmada en tres de ellos (Paulus y cols. 2002; Westergaard y cols. 2006; Smith y cols. 2006). Cinco de ellos describieron el día post-punción en el que se realizó la transferencia (Paulus y cols. 2002; Dieterle y cols. 2006; Westergaard y cols. 2006; Benson y cols. 2006; Craig y cols. 2007).

Todos ellos emplearon acupuntura manual. Algunos de ellos utilizaron el protocolo de puntos de Paulus y cols. (2002) aunque realizando mínimas modificaciones. Smith C. y cols. (2006) suprimieron los puntos H3 y Du20 de la sesión de antes de la transferencia embrionaria. Mientras Craig L. y cols. (2007) añadieron el punto REN 6 al protocolo de puntos utilizado antes de la transferencia embrionaria y R3 al protocolo utilizado por Paulus después de la misma.

En el estudio de Smith C y cols. (2006), además, se incluyó una sesión de acupuntura en el día noveno de la estimulación. El diseño del estudio de Westergaard L. y cols. (2006) comparó dos grupos. En ambos se utilizó el protocolo de Paulus pero, además, en uno de ellos se realizó acupuntura dos días después de la transferencia embrionaria con el protocolo de puntos: DU20, REN3, E29, B10, B6, E36 y IG4.

En la investigación de Dieterle S. y cols. (2006) que incluyó dos grupos, ambos recibieron acupuntura 30 minutos después de la transferencia embrionaria y tres días después de la misma. El protocolo de puntos para el grupo I, antes de la transferencia embrionaria, fue REN4, REN6, E29, PC6, B10, B8 y, tres días después, IG4, B6, E36, R3, H3. En el grupo II (grupo placebo), en ambas sesiones se utilizó el protocolo fijo de puntos SJ9, SJ12, VB31, VB32 y VB34. Todos los estudios presentaron un grupo control de no intervención (Paulus y cols. 2002; Westergaard y cols. 2006; Craig y cols. 2007), excepto los trabajos de Paulus y cols (2003), Dieterle. y cols. (2006) y Smith y cols. (2006), que compararon el efecto de la acupuntura real frente al de la acupuntura placebo.

Smith y cols. (2006), utilizaron agujas placebo Streitberger en puntos no identificados como puntos acupunturales, mientras Dierterle y cols. (2006) aplicaron agujas de acupuntura en puntos que no estaban indicados para el tratamiento de la infertilidad.

Todos ellos utilizaron auriculoterapia asociada a la acupuntura. En la mayoría, sus resultados refieren diferencias significativas en cuanto a la tasa de embarazo e implantación para la acupuntura. Excepto el de Smith C. y cols. (2006) en el que no se hallaron diferencias en cuanto a la tasa de embarazo e implantación, pero sí con respecto a la tasa de embarazo evolutivo logrado a las 18 semanas.

Únicamente Craig y cols. (2007) informaron, no sólo que la acupuntura no tenía ningún efecto, sino que empeoraba las tasas de embarazo e implantación en las pacientes a las que se les administraba como tratamiento adjunto.

Desde 2009, tres estudios sucesivos han sido realizados empleando, antes y después de la transferencia embrionaria, el protocolo de puntos de acupuntura de Paulus y cols. (2002). Aunque una variación mínima se efectuó en el estudio de Moy y cols. (2011) al suprimirse, en el protocolo antes de la transferencia, el punto de PC6 y sustituirlo por REN6. En cuanto a los criterios de inclusión y exclusión, difirieron unos de otros siendo más estrictos los estudios de So E. y cols. (2009) y Moy y cols. (2011), por describir el diagnóstico de la mujer y el hombre además de la edad, el IMC, y cuando la transferencia realizada era de embriones congelados. Todos ellos mostraron la información relativa a las variables clínicas basales y de la estimulación (So y cols. 2009; Andersen y cols. 2010; Moy y cols. 2011).

Todos realizaron manipulaciones en las agujas para buscar la sensación de *deqi*. Dos de ellos utilizaron como método placebo las agujas de Streitberger, por lo que incluyeron como criterio de exclusión tener experiencia previa en acupuntura (So y cols. 2009; Andersen y cols. 2010). Sin embargo Moy I. y cols (2011) utilizaron como método placebo la inserción de las agujas en puntos fuera de los meridianos, añadiendo además auriculoterapia.

Únicamente So y cols. (2009), informaron haber realizado una diferenciación de síndromes para obtener el diagnóstico de medicina tradicional china de cada paciente, pero en ningún caso se detalló esta información.

El objetivo principal de los tres estudios fue analizar la tasa de embarazo. Además, So y cols. (2009) y Andersen y cols. (2010) incluyeron como objetivos secundarios la tasa de recién nacido vivo y la tasa de implantación. So y cols. (2009), también, en sus objetivos secundarios incluyeron la tasa de aborto, la tasa de embarazo ectópico, la vascularización endometrial y los niveles de ansiedad.

Dos de estos estudios expresaron sus resultados en eficiencia biológica y no encontraron diferencias significativas entre el grupo de acupuntura y el grupo placebo. Solamente indicaron que los valores respecto a la tasa de embarazo eran un poco superiores en el grupo placebo (So y cols. 2009; Moy y cols. 2011). Sin embargo, en el trabajo de Andersen. y cols. (2010) se expresaron los resultados en intención de tratar concluyendo que la acupuntura administrada, únicamente, antes y después de la transferencia embrionaria no tenía ningún efecto.

Estudios más recientes han incluido en sus diseños no sólo acupuntura manual tradicional, sino también la electroacupuntura y la moxibustión utilizada junto con la acupuntura manual. La moxibustión es otra modalidad de la medicina tradicional china que consiste en aplicar calor en los puntos de acupuntura con un puro de artemisia. De este modo se tonifica el *Yang*. La moxibustión, cuando alcanza la temperatura de 47-48° C, afecta a los receptores polimodales de las fibras A δ y C asociándose su efecto a la radiación emitida de forma selectiva por el puro de artemisia (Shen y cols. 2006).

En el diseño de la investigación de Zang y cols. (2011) se utilizó la electroacupuntura tanto en los grupos de intervención como en el grupo placebo. Se utilizó un estímulo eléctrico de 2 Hz en los grupos I y II de intervención y de 5 mA en el grupo placebo. En el grupo placebo y grupo I se realizó una sola sesión de acupuntura antes de la transferencia embrionaria utilizando los puntos E36, R3, V23 y REN4.

En el grupo II, además de la sesión de antes de la transferencia, se realizó otra sesión 24 horas antes de la transferencia embrionaria utilizando los puntos de acupuntura B8, E29, ZIGONG y B10.

Los únicos criterios de exclusión de este estudio fueron una edad superior a 44 años, una baja reserva ovárica y tener experiencia previa en acupuntura. En este estudio los resultados se expresaron en intención de tratar. Se hallaron diferencias significativas en el grupos de acupuntura en cuanto a embarazo bioquímico, embarazo clínico, tasa de implantación y tasa de recién nacido vivo (Zhang y cols. 2011).

Los dos estudios más recientemente publicados (Isoyama y cols. 2013; Pastuszek y cols. 2013) detallan sus criterios de inclusión y de exclusión, siendo más estrictos los del estudio de Isoyama y cols. (2013) en cuanto a la edad y diagnósticos de la mujer y el hombre. Solamente en la investigación de Pastuszek y cols. (2013) se muestra información relativa a las variables clínicas basales y de la estimulación. Aunque los diseños de ambos presentan grupo control de no intervención, sus diseños difieren un poco. El de Isoyama y cols. (2013) presenta un grupo placebo y un grupo de acupuntura real, mientras que el de Pastuszek y cols. (2013) contiene dos grupos con dos intervenciones diferentes de acupuntura.

La acupuntura placebo del grupo de Isoyama, consistió en pinchar superficialmente 8 puntos no acupunturales. En el grupo de acupuntura real, se utilizó la moxibustión durante 5 minutos en los puntos de acupuntura V18, V22, V23, V52, REN3, REN 4, REN 5, REN 7 Y DU20. A continuación, se realizó la sesión de acupuntura pinchando unilateralmente los puntos PC6, R3, R6, R17, R10, IG3, B4, B6, B10, E40, P7 y bilateralmente el punto Zigong.

En la sesión de acupuntura, se rotaron las agujas para buscar la sensación del *deqi*. El equipo de Pastuszek, incluyó un grupo control y dos grupos con diferente intervención acupuntural. El grupo I recibió acupuntura, los días 1 y 8 de la estimulación ovárica controlada, en los puntos E36, C7, PC6, R6, R3, DU20, REN3, REN4, REN5, REN6, así como en tres puntos de auriculoterapia. Además de utilizarse, para antes y después de la transferencia embrionaria, el mismo protocolo de puntos que se administró al grupo II,

que sólo recibió acupuntura en ese día. Antes de la transferencia embrionaria se utilizaron C7, PC6, TAIYANG, DU20, E29, E30, R6, REN3, REN4, REN5, REN6 y dos puntos de auriculoterapia. Después de la misma se utilizaron IG4, TAIYANG, DU20, E36, R3 o R6, IG2, IG3, REN15.

En todas las sesiones se manipularon las agujas para buscar el *deqi*. En ambos estudios la tasa de embarazo clínico fue expresada en términos de eficiencia biológica. El grupo de Pastuszek obtuvo valores más altos para los grupos de acupuntura aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas con respecto al control. Sin embargo, al realizar un análisis por subgrupos, se evidenció una particular efectividad en el grupo de mujeres entre 30 y 35 años que presentan un valor de AMH de 1.5–4.0 ng/ mL.

Ciertamente más prometedores fueron los resultados informados por Isoyama y cols. (2013) con diferencias significativas en cuanto a la tasa de embarazo clínico y bioquímico..El grupo de acupuntura asociada a la moxibustión obtuvo mejores resultados que los grupos control y placebo.

En la literatura publicada se encuentran diversos meta-análisis, que han pretendido evaluar la eficacia de la acupuntura asociada a los tratamientos de fecundación *in vitro*. Sin embargo, llegan a conclusiones opuestas. Algunos refieren que las publicaciones disponibles no aportan pruebas suficientes para asegurar que exista un beneficio (El-Toukhy y cols. 2008).

Otros informan mejores tasas de embarazo clínico y de recién nacido vivo cuando los estudios no utilizan las agujas de Streitberger como método placebo (Zheng y cols. 2012). También se ha detallado que en los análisis por subgrupos se encuentra un cierto beneficio en el uso de la acupuntura como tratamiento adjunto a la FIV. Por tanto, serán necesarios más estudios para confirmar estos resultados (Manheimer y cols. 2103).

En una revisión de Cochrane que incluyó 20 estudios, solamente se pudo demostrar que la tasa de recién nacido vivo fue considerablemente mayor en el grupo de acupuntura respecto al grupo control cuando en su diseño no incluía grupo placebo. No hubo diferencias significativas para las tasas de embarazo evolutivo y aborto (Cheong y cols. 2013).

La revisión más reciente concluye que la acupuntura no aumenta la tasa de embarazo clínico cuando se realiza sólo el día de la transferencia embrionaria. Sin embargo, sí resulta beneficiosa cuando se administra en la fase folicular, 25 y 30 minutos antes y después de la transferencia embrionaria y en la fase de implantación (Shen y cols. 2014).

1.8.3. La necesidad de un placebo inactivo para los estudios de Acupuntura & FIV

En la actualidad, ninguno de los placebos comercializados en investigación clínica para valorar el efecto de la acupuntura son inertes debido a que no están exentos de generar sensación de *deqi* (ver 1.2) (Streitberger & Kleinhenz 1998; Park y cols. 2002; Takakura & Yajima 2007).



Figura 6.- Aguja placebo Streitberger 1998

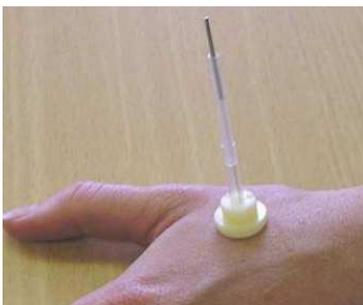


Figura 7.- Aguja placebo Park 2002

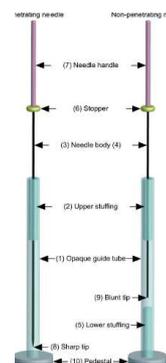


Figura 8.- Aguja placebo de Takakura 2007

Lundeberg y cols. ya informaron en su día que la mayoría de los estudios controlados aleatorizados utilizaban acupuntura placebo en diferentes condiciones y que este hecho había llevado a la conclusión equivocada de que la acupuntura real no era más efectiva que la acupuntura placebo. En efecto, desde una perspectiva fisiológica, estos placebos se consideran otra forma de acupuntura (Lundeberg y cols. 2008).

Se ha podido calcular la frecuencia e intensidad de las sensaciones de *deqi* mediante estudios con RMNf al medir la respuesta hemodinámica de las señales BOLD inducidas por la sensación de *deqi*, habiéndose comprobado que la sensación de *deqi* es mayor cuando se aplica acupuntura con agujas que en el caso de la estimulación táctil (Hui y cols. 2007).

Del mismo modo, por RMNf también se ha podido evidenciar que la sensación de *deqi* provoca desactivaciones significativas y activaciones no significativas en la estructura límbico-subcortical (Asghar y cols. 2010). Leung y cols. (2006) también informaron que tras utilizar tres métodos diferentes de acupuntura en un punto acupuntural conocido y en un punto sin función acupuntural conocida, los valores de conductancia eran generalmente un poco mayores en el punto acupuntural que en el no acupuntural.

Mediante RMNf, Bai y cols. (2010) también pudieron demostrar que se obtenían respuestas neuronales tanto al estimular un punto de acupuntura como un punto sin función acupuntural conocida, siendo estas respuestas heterogéneas y encontrándose mayores diferencias en su actividad cuando se prolongaban en el tiempo.

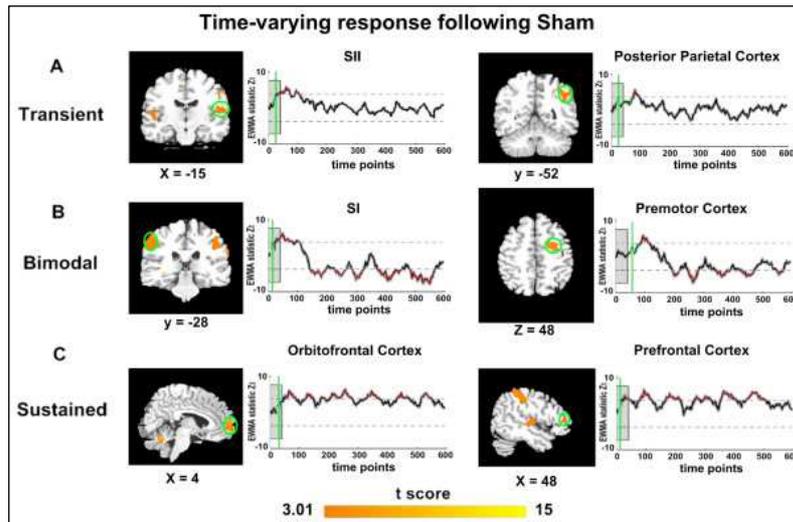


Figura 9.- Respuesta diferencial neuronal temporal inducida al realizar acupuntura en un no-acupunto. El periodo de referencia se indica en el rectángulo sombreado de gris. EWMA-statistic se muestra con la línea negra de la gráfica corregida en el tiempo y en el espacio. El sombreado de color gris indica el error estándar. (Bai y cols 2010).

Por todo lo anteriormente expuesto se decidió, mediante un estudio preliminar a la presente investigación, validar un placebo propio.

1.9. Justificación del estudio

Todos los estudios anteriormente expuestos ponen de manifiesto la importancia de realizar estudios que intenten disminuir al máximo el número de limitaciones posibles en sus diseños en cuanto a los fundamentos de la medicina tradicional china. La medicina tradicional china entiende por limitaciones: la dosis insuficiente de tratamiento, la utilización de puntos contraindicados en el embarazo, el uso de placebos no inertes y el uso de protocolos fijos, que no se correspondan con la diferenciación de síndromes presentada por las pacientes (Anderson & Rosenthal 2013). El valor de la acupuntura, como tratamiento adyuvante a los tratamientos de reproducción asistida, queda sin haber sido demostrado y sigue siendo controvertido. Por ello, la presente investigación se propone mejorar en lo posible los diseños de los estudios previamente publicados.

2. HIPÓTESIS

La acupuntura es una modalidad de la medicina tradicional china que se emplea como tratamiento adyuvante en los ciclos de fecundación *in vitro*. Publicaciones previas a este trabajo informan que el efecto beneficioso de la acupuntura residiría en su capacidad de disminuir los niveles de estrés y mejorar la vascularización uterina.

La hipótesis de este trabajo es que la administración adyuvante de la acupuntura a los tratamientos de las técnicas de reproducción asistida FIV e ICSI, es beneficiosa. Este efecto beneficioso se traduciría en un incremento de las tasas de implantación, embarazo, embarazo evolutivo y de recién nacido vivo, así como en un descenso de la tasa de aborto.

3. OBJETIVOS

3.1- Objetivo principal

El objetivo principal es valorar si la acupuntura utilizada como tratamiento adyuvante a las técnicas de FIV-ICSI puede mejorar la tasa de recién nacido vivo.

3.2- Objetivos secundarios

- Valorar si el efecto beneficioso de la acupuntura adyuvante a los tratamientos de FIV e ICSI mejora las tasas de implantación y embarazo clínico y reduce la tasa de aborto espontáneo.
- Valorar las ideas preconcebidas sobre la acupuntura con el fin de conocer la predisposición de las pacientes a la misma.
- Determinar el estado de ansiedad y depresión de las pacientes, que se someten a la fecundación *in vitro* (FIV-ICSI), en el momento de inicio del ciclo, el primer día de estimulación ovárica controlada y en el momento de la transferencia embrionaria.
- Cuantificar el nivel de estrés de las pacientes mediante la medición de prolactina sérica y de cortisol, en orina de 24 horas, los días de inicio de la estimulación ovárica y de la transferencia embrionaria.
- Estudiar la vascularización uterina en el día primero del ciclo y el día de la transferencia embrionaria.
- Analizar los resultados del ciclo de reproducción asistida por medio de test inmunológico de gestación (TIG) o Subunidad β de la gonadotropina coriónica humana (β hCG) sérica, a partir del día decimoquinto post-transferencia, de presencia de saco gestacional intrauterino con embrión con presencia de latido cardíaco y de recién nacido vivo en casa.
- Analizar las tasas de abortos espontáneos.

4. DISEÑO EXPERIMENTAL

4.1. Diseño

Esta investigación es un ensayo clínico unicéntrico, prospectivo, aleatorizado, ciego, de tres brazos con grupo control de no intervención, grupo placebo y grupo de tratamiento de acupuntura real. Se realizó en la Unidad de Reproducción Humana Asistida del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, durante el periodo de noviembre de 2010 a Junio de 2015.

Para su realización se obtuvo la aprobación del Comité Ético y de Investigación Clínica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia (Anexo I). Se efectuó respetando las normas éticas de acuerdo a la Declaración de derechos humanos de Helsinki, Seúl 2008, las directrices para la buena práctica clínica (CPMP/ICH/135/95), la Directiva europea 2001/20/EC y la legislación española actual (Real decreto 223/2004). Está registrado en Clinical Trials. gov con el número de registro NCT01449396 (US National Institutes of Health).

Previamente a esta investigación, se realizó un estudio preliminar cruzado, aleatorizado y de simple ciego, llevado a cabo en la misma Unidad del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, durante el periodo de noviembre de 2010 a junio de 2011. Con la finalidad de validar el método de acupuntura placebo empleado posteriormente en este ensayo clínico.

4.2. Lugar de ejecución

- Unidad de Reproducción Humana Asistida del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia
- Laboratorio de Reproducción Humana del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia
- Laboratorio de Análisis clínicos del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1. Estudio Preliminar:

Validación de un método de acupuntura placebo para su uso en investigación clínica

5.1.1. Población del estudio y criterios de selección de la misma

Fueron reclutados 70 voluntarios sanos de las consultas externas de la Unidad de Reproducción Asistida del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia. Todos los voluntarios seleccionados, cumplían con los criterios de inclusión y exclusión establecidos en el diseño.

5.1.1.1. Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión aplicados fueron:

- No tener experiencia previa de acupuntura.
- Edad mayor de 18 años.
- Haber sido informado de los potenciales riesgos del estudio y haber firmado el consentimiento informado.

5.1.1.2. Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión fueron:

- Enfermedades cutáneas con afectación del dorso de la mano.
- Consumo de analgésicos, psicótrpos o alcohol en las últimas 24 horas.
- Estar embarazada.
- Padecer dolor agudo o crónico.
- Tener fobia a las agujas.

5.1.2. Métodos estadísticos

5.1.2.1. Cálculo del tamaño de la muestra

Se estableció un tamaño de muestra de setenta voluntarios, para cumplir con un número conveniente de sujetos que permitiera el análisis estadístico de los datos.

5.1.2.2. Análisis estadístico de los datos

Se utilizó el test de Chi cuadrado (SPSS 18 Chicago, IL) para comparar la frecuencia de la sensación de pinchazo y de *deqi* al aplicar la aguja. El análisis de comparación se hizo entre la aguja placebo y aguja real, así como entre el grupo 0 y el grupo 1. Además se utilizó el test de *t* de Student para comparar la intensidad del dolor percibido.

5.1.3. Aleatorización

A los voluntarios les fue asignado aleatoriamente uno de los brazos utilizando una lista de números aleatorios generada por la función de ms Excel.

5.1.4. Descripción del procedimiento experimental

Cada uno de los participantes fue informado de que iban a probarse dos tipos diferentes de agujas de acupuntura. A continuación, se les aplicaba la aguja real y placebo según el orden establecido para cada grupo. Para el grupo 0, se estableció el "Protocolo 0", donde en primer lugar se aplicaba la aguja placebo y en el intervalo de una hora la aguja real. En el caso del grupo 1, se estableció el "Protocolo 1", donde en primer lugar se aplicó la aguja real y en el intervalo de una hora la aguja placebo.

En ambos casos, la aguja fue aplicada sobre la mano derecha o izquierda, en el punto IG4. Este es un punto acupuntural situado en el dorso de la mano entre el primer y segundo metacarpiano, en el borde radial del punto medio del segundo metacarpiano (Deadman & Al-Khafaji 2000).

5.1.5. Agujas

Se utilizaron agujas de acupuntura estériles, de diámetro y longitud 0.25 X 0.25 mm, marca SHENZHOU y CE 0434, manufacturadas por Wujiang City Shenli Medical & Health Material Co., Ltd., con certificado de calidad N° 2005-OSL-MIID-0396 e importadas y comercializadas por HEALTH CAPITAL EUROPE, B.V. NIF/CIF: NL813237014B.

5.1.5.1. Protocolo de la aguja placebo

Se tapó la visión del participante usando un paño verde sujeto a dos palos de gotero a modo de telón. Se procedió a la localización del punto IG4. Se desinfectó la piel con alcohol. Se tocó levemente la piel con una aguja de acupuntura convencional, *sin penetrar ni provocar ninguna lesión en la piel*, y se retiró rápidamente.

5.1.5.2. Protocolo de la aguja de acupuntura convencional

Se procedió del mismo modo que en el caso anterior salvo que, en el caso de la acupuntura real se insertó la aguja en la piel entre 0.5 y 1 cm de profundidad. No se realizó ninguna manipulación adicional para buscar la sensación de "*deqi*". La aguja fue retirada, de igual manera, rápidamente.

Tras la aplicación de la aguja, tanto placebo como real, todos los sujetos completaron un mismo cuestionario que incluía preguntas relacionadas con la sensación de pinchazo, la intensidad de dolor y la experiencia de sensación de "*deqi*" (Anexo III).

5.2. Ensayo clínico:

**Aportaciones de la medicina tradicional china a los tratamientos de Fecundación
In Vitro: "Acupuntura & FIV"**

5.2.1. Población del estudio

Se incluyeron 284 mujeres afectas de esterilidad primaria que acudían a realizar su primer ciclo de estimulación ovárica para fecundación in vitro en las consultas de la Unidad de Reproducción Humana Asistida del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia. En el reclutamiento las pacientes eran informadas y, las interesadas en participar, firmaban el correspondiente consentimiento informado antes de ser incluidas en el estudio.

5.2.2. Criterios de selección de las pacientes

De entre todas las pacientes con esterilidad primaria que acudieron a las consultas de la Unidad de Reproducción Humana Asistida del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, se consideró elegibles aquellas que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión definidos para esta investigación.

5.2.2.1. Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Edad de la mujer comprendida entre 18 y 37 años.
- IMC de la mujer comprendido entre 20 y 28.
- Ser candidatas, por indicación médica, a técnicas de reproducción asistida mediante ICSI y/o FIV por presentar esterilidad de origen femenino, masculino y/o mixto o causa desconocida.
- No haber recibido ningún tratamiento de reproducción asistida mediante FIV y/o ICSI previo.
- No haber recibido tratamientos de acupuntura con anterioridad.
- Disponer de embrión/embriones para la transferencia.

Las pacientes para ser incluidas en el estudio debieron cumplir con los seis criterios de inclusión descritos y ninguno de exclusión

5.2.2.2. Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión fueron:

- Padecer Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP), de acuerdo a los criterios de Rotterdam (The Rotterdam ESHRE/ARM-sponsored PCOS consensus workshop group 2004)
- Padecer o haber padecido endometriosis.
- Haber sufrido intervenciones quirúrgicas sobre el aparato reproductor: útero con entrada en cavidad uterina, trompas, cualquiera salvo salpingectomía u oclusión tubárica u ovarios.
- La presencia de quistes >20mm en el día de inicio del ciclo.
- Haber recibido tratamientos hormonales en los tres meses previos al inicio del ciclo a estudio, incluidos los anticonceptivos.
- Los abortos y/o embarazos ectópicos previos.
- La necesidad de coasting en la estimulación ovárica.
- Un valor de Estradiol mayor de 3500 pg/ml en el día de la hCG o un tamaño de ambos ovarios mayor de 65 mm en US.
- El incumplimiento de la confidencialidad.
- La aparición de una enfermedad concomitante o reacción adversa grave.

El cumplimiento de cualquier criterio de exclusión, se consideró motivo excluyente.

5.2.3. Métodos estadísticos

5.2.3.1. Cálculo del tamaño de la muestra

La hipótesis es que la utilización de la técnica de acupuntura empleada aumenta las posibilidades de embarazo en un 20% en comparación con el control sin intervención. Utilizando la macro: Macro!N2IP V2006.02.24 (Domenech, Granero & Sesma) SAMPLE SIZE & POWER DETERMINATION, estableciendo un riesgo Alfa del 5%, un riesgo Beta de un 20% o lo que es lo mismo, una potencia del 80%, y asumiendo que la tasa de gestación evolutiva pasaría del 35% en pacientes sin la intervención a un 55% en pacientes con la intervención, con un método de cálculo que sigue una aproximación asintótica normal y una hipótesis unilateral, valorando finalmente las posibles pérdidas de inclusión de pacientes en un 5%. Se estimaron necesarias 95 pacientes por grupo para completar el estudio y tener la potencia necesaria para contrastar la hipótesis propuesta.

5.2.3.2. Análisis estadístico

Se construyó una base de datos que comprende todas las variables anteriormente listadas en el proyecto de investigación por cada paciente incluida en el estudio. Los datos procedentes del sistema informatizado del centro fueron exportados a Excel y SPSS.

a) Estadística descriptiva: Han sido calculadas las medias, proporciones, y sus correspondientes intervalos de confianza al 95% de las variables que describen las características más relevantes de la población de pacientes incluidas en el estudio, así como de sus tratamientos.

b) Han sido comparadas las medias y las proporciones de las variables de control, para comprobar que la aleatorización ha surtido efecto, mediante test de ANOVA con las pruebas post-hoc de Bonferroni y Scheffe, y el test de Chi cuadrado, para variables cuantitativas y categóricas respectivamente. Se asume una distribución normal de las mismas, dado el tamaño muestral empleado, mucho mayor de 30 casos por grupo, por lo que no ha sido necesario realizar pruebas de normalidad tal como se demuestra por el Teorema Central del Límite.

c) Ha sido comparado el efecto de la intervención entre los grupos para la variable de éxito principal, por eficiencia biológica (número de gestaciones evolutivas/paciente realmente tratada) y por intención de tratar (número de gestaciones evolutivas /paciente aleatorizada).

Para ello, han sido utilizados el test de Chi cuadrado, cálculos de razón de riesgos y razón de odds, así como el número de pacientes que se necesita tratar, como medidas de asociación principales, y que puedan dar respuesta al objetivo principal del estudio (Delgado y cols. 2008).

Fue realizado un interim análisis programado con el 60% de reclutamiento de pacientes, para valorar la posibilidad de continuar o parar el estudio, por ventaja o desventaja demostrada, o por falta de poder estadístico, sobre la variable principal de estudio.

5.2.4. Aleatorización

Las mujeres incluidas en el estudio fueron asignadas de forma aleatoria a uno de los tres brazos (acupuntura real, acupuntura placebo o no intervención). La aleatorización se realizó mediante un listado de números aleatorios generado por la función de ms Excel. Únicamente el investigador responsable de realizar la acupuntura, responsable también de la aleatorización, fue conocedor del brazo asignado a cada paciente. De este modo, era el único que podía resolver problemas que pudieran surgir. El resto del equipo investigador desconoció en todo momento el brazo asignado.

5.2.5. Procedimientos analíticos y clínicos

5.2.5.1. Laboratorio de Reproducción Humana: Protocolos de trabajo

El Laboratorio de Reproducción Humana del Hospital La Fe de Valencia fue el que proporcionó todas las condiciones necesarias para que, desde el momento de la recuperación de los ovocitos, se iniciara adecuadamente el proceso de fecundación y posterior desarrollo embrionario.

Obtenida la muestra de semen, en el laboratorio de andrología y embriología, se incubó durante un periodo mínimo de 15 minutos a una temperatura de entre 20 y 37 °C hasta obtener su licuefacción completa. Tras ese periodo se procedió al examen del semen fresco según los criterios de la OMS, estudiándose su volumen, concentración, movilidad y morfología. La capacitación espermática se efectuó mediante la técnica «swim-up».

Una vez capacitados se dejaron en incubación durante un tiempo de 15 a 90 minutos a una temperatura de 37°C y 6% de CO₂. Transcurrido este tiempo, se recuperó de 0.3 a 0.5 ml de la superficie del sobrenadante por contener los espermatozoides móviles. Finalmente, se evaluó de nuevo la muestra capacitada y se dejó en el incubador, a 37°C y 5% de CO₂, hasta su utilización en la FIV y/o ICSI indicada para cada paciente.

La recuperación de los ovocitos del líquido folicular, se realizó mediante inspección directa. Una vez localizados, los ovocitos fueron lavados y clasificados según la morfológica del complejo corona-cúmulo-ovocito (CCCO) (Veek 1986). Una vez clasificados, los CCCO se dejaron en el incubador, durante un tiempo de dos a cuatro horas, a temperatura de 37°C y 6% de CO₂.

Una vez transcurrido este tiempo, en los casos en los que estaba indicada la técnica de fecundación in vitro (FIV), se llevó a cabo la inseminación in vitro de los CCCO, entre 4 y 6 horas después de la punción. Posteriormente permanecieron en el incubador a temperatura de 37°C y 6% CO₂ durante un tiempo de 17 a 20 horas.

Cuando la indicación fue la técnica ICSI, se procedió a la decumulación del CCCO, entre 2 y 4 horas después de la punción folicular, con el objeto de liberar a los ovocitos y facilitar su manipulación durante la microinyección. Tras la decumulación, se procedió a clasificar los ovocitos en función de su estado madurativo nuclear, seleccionándose únicamente los ovocitos que presentaron estadio nuclear MII para ser microinyectados. Una vez microinyectados, se dejaron en el incubador durante 16-18 horas.

La fecundación de los ovocitos por cualquiera de las técnicas descritas permitió la generación en el laboratorio de embriones que fueron transferidos a las pacientes en diferentes estadios de desarrollo. En el caso en que, después de 17-20 horas de la inseminación, no se observaron pronúcleos se consideró que el ovocito no había sido fecundado con éxito.

La evaluación de la fecundación previa a la transferencia asegura una transferencia de embriones con dotación diploide. En ambos casos, una vez evaluada la fecundación son mantenidos en cultivo hasta el día de la transferencia.

Unas horas antes de la transferencia, los embriones son evaluados de acuerdo a su morfología con el fin de elegir aquellos más viables y de mejor calidad. Dicha evaluación se realizó en base a los criterios del tamaño celular y aspecto y textura de las blastomeras; niveles de fragmentación, porcentaje y distribución; simetría; cronología de la división embrionaria y multinucleación de blastomeras. En función de todos estos criterios, se clasificaron los embriones en diferentes grados. El grado 1 correspondió a los mejores embriones y el grado 4, a los de peor calidad. El grado 1 se correspondía con el tipo A de la clasificación de ASEBIR y el grado 4 con el tipo D.

La transferencia se efectuó, en función de las indicaciones clínicas de cada paciente, en Día+2 (48 horas después de la punción), embriones de 2-5 células, o en Día +3, (78 horas después de la punción), embriones de 5–8 células.

5.2.5.2. Laboratorio de Análisis clínicos: Protocolos de análisis

En el laboratorio de análisis clínicos del Hospital La Fe de Valencia fue donde se llevó a cabo todas las determinaciones de FSH, LH, Estradiol, prolactina, AMH y cortisol. Para las determinaciones de los niveles séricos de FSH, LH, Estradiol y prolactina, se empleó el procedimiento de análisis de quimioluminiscencia en architect i 2000 (Abbott Diagnostics). La determinación del cortisol en orina se realizó por quimioluminiscencia en immulite 2000 (Siemens). Para la cuantificación de la hormona AMH se empleó el método ELISA de Beckman Coulter (Gen II) semiautomatizado (BEST 2000).

5.2.5.3. Técnica de reproducción asistida: Protocolo médico

- Estimulación ovárica

La hiperestimulación ovárica controlada fue realizada en las consultas externas de Reproducción Humana del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, según la práctica habitual del centro.

La paciente se ponía en contacto con los investigadores el primer día de la menstruación para ser visitada en su segundo día. Durante ese primer día recogía orina de 24 horas para la posterior medición de cortisol en la misma.

El segundo día de ciclo, se realizó extracción sanguínea para determinación de hormonas sexuales basales, antimülleriana y prolactina, además la paciente entregó la orina recolectada las 24 horas previas. Ese segundo día del ciclo se realizó ecografía transvaginal para recuento de folículos antrales, además de una eco-doppler de arterias uterinas derecha e izquierda para determinación de índice de pulsatilidad e índice de resistencia.

Las pacientes recibieron gonadotrofinas en protocolo con antagonista de GnRH (0,25mg de Ganirelix-Orgalutran, MSD, Madrid ó 0,25mg de Cetrorelix-Cetrotide, Merck, Madrid), cuando se evidenció un folículo de tamaño igual o superior a 14mm o un nivel sérico de estradiol superior a 400pg/ml. Siendo las pacientes elegidas fundamentalmente normales, la estimulación ovárica se inició con 225UI ó 300UI FSHr (Puregon, Merck, UK o Gonal, Merck UK), en función del recuento de folículos antrales realizado en el día 2º de ciclo. Esta dosis inicial pudo verse modificada, en función de la respuesta ovárica, a criterio facultativo según práctica habitual del centro y en ningún caso condicionado por el hecho de participar en el presente ensayo clínico. Cuando se consideró necesario se añadió HMG 75 ó 150UI (Menopur, Ferring, Madrid).

Los controles se realizaron mediante ecografía transvaginal en la que se registró el número y tamaño de cada uno de los folículos en desarrollo así como de estradiol sérico.

Cuando al menos tres folículos alcanzaron un diámetro medio superior a 16mm, con al menos uno de ellos superior a 17mm, se consideró que la paciente reunía criterios para la administración de hCG (Ovitrelle 250mg, Merck, Madrid).

- **Punción folicular**

La punción folicular fue realizada a las 36 horas de la administración de hCG, estando la paciente sedada. Mediante punción y aspiración con aguja de 18g guiada por ecografía transvaginal y con bomba de aspiración a 160-180 mmHg. Los tubos colectores del líquido folicular fueron trasladados, conforme se iban rellenando del mismo, al laboratorio de embriología adyacente al quirófano.

Independientemente del día en el que se realizó la transferencia (+2 ó +3), ese día la paciente volvió a entregar la orina recolectada en las 24horas previas para determinación de cortisol urinario y se realizó una extracción sanguínea para determinación de prolactina sérica. Además, se le realizó una ecografía transvaginal para medición de índices de pulsatilidad y resistencia de las arterias uterinas derecha e izquierda.

- **Transferencia embrionaria**

Las transferencias embrionarias son realizadas en los quirófanos adyacentes al laboratorio de embriología. Bajo ecografía transabdominal y vía transvaginal, se canaliza el conducto cervical con movimientos suaves y mínima manipulación hasta depositar con un catéter blando uno o dos embriones, en función de cada caso, en la cavidad uterina.

El número de embriones transferidos dependió de la disponibilidad de los mismos. La disponibilidad de embriones de buena calidad fue determinante a la hora de ratificar la inclusión de los datos de la paciente para análisis o no, ya que el hecho de no disponer de embriones de buena calidad fue criterio de exclusión.

Tras la transferencia, las pacientes permanecían 10 minutos en reposo y posteriormente eran dadas de alta. Durante la fase lútea y desde el día de la punción ovárica, las pacientes recibieron tratamiento con progesterona vaginal 200mg cada 12 horas (Progeffik, Laboratorios Effie, Madrid o Utrogestan, SEID, Barcelona).

5.2.5.4. Acupuntura: Protocolo de intervención

El primer día de la estimulación ovárica controlada, las pacientes eran atendidas en consulta de acupuntura para ser diagnosticadas en base a los principios de la medicina tradicional china. El diagnóstico se realizó mediante una evaluación del pulso, una evaluación por inspección visual de la lengua y una diferenciación de síndromes. La diferenciación de síndromes se hizo según las categorías definidas por la medicina tradicional china para la infertilidad.

Se consideran como tales: la insuficiencia de *Yang* de riñón, la insuficiencia de *Yin* de riñón, la insuficiencia de sangre, la insuficiencia de *Qi*, el frío en útero, el calor en sangre, la humedad-flema, el bloqueo de *Qi* y la estasis sanguínea (Maciocia 2011; Liang 2003; Universidad de Medicina y Farmacología Chinas de Beijing 2012).

- Protocolo de intervención en el grupo control

Las pacientes asignadas al grupo control de no intervención permanecieron 30 minutos en reposo los días primero, cuarto y sexto de la estimulación ovárica, y en el día de la transferencia embrionaria, antes y después de la misma.

- **Protocolo de intervención en el grupo acupuntura placebo**

Las pacientes del grupo placebo recibieron cinco sesiones de acupuntura placebo los días primero, cuarto y sexto de la estimulación ovárica, así como el día de la transferencia embrionaria, en el que también se aplicó una sesión previa y otra a continuación de la misma. Las sesiones tuvieron una duración de 30 minutos. En todas las sesiones se tapó la visión de la paciente.

Los puntos que se utilizaron en este grupo fueron puntos aleatorios previamente elegidos por una persona sin formación en medicina china.

Para el día primero, cuarto y sexto de la estimulación, así como para la sesión de antes de la transferencia embrionaria, se emplearon tres puntos aleatorios, situados en la región de los muslos y cabeza. En la sesión que se efectuó posteriormente a la transferencia embrionaria se utilizó sólo un punto aleatorio situado en la zona de cabeza.

- **Protocolo de intervención en el grupo de acupuntura real**

Las pacientes de este grupo adjunto, recibieron un total de cinco sesiones de acupuntura, tres los días primero, cuarto y sexto de la estimulación ovárica, y dos el día de la transferencia embrionaria, una previa y otra posterior a la misma. En todas las sesiones se tapó la visión de la paciente.

Los puntos seleccionados fueron los mismos para todas las pacientes sin tener en cuenta el diagnóstico de medicina tradicional china de cada una de ellas. Se usó el mismo protocolo de puntos desde el día primero de la estimulación ovárica a la sesión previa a la transferencia.

Después de la transferencia embrionaria, se aplicó otro protocolo de puntos diferente. Este segundo protocolo se eligió para evitar, después de la transferencia, una movilización excesiva de la energía que pudiera desencadenar contracciones uterinas.

Los puntos elegidos en el primer protocolo, se encontraban situados en las extremidades coincidiendo con la región de pies, manos, piernas, cabeza y región media superior e inferior del abdomen, por encima del hueso púbico. Sin embargo, el segundo sólo incluyó tres puntos de la zona de la cabeza.

Cada sesión tuvo una duración de 30 minutos. La profundidad de inserción de las agujas dependió del punto y su anatomía de superficie. Una vez insertada la aguja se utilizó la técnica de regulación. En ella, es el propio punto acupuntural el que activará una acción dispersante, tonificante o reguladora, de la energía, en función de las necesidades de la paciente.

Los puntos seleccionados para ser utilizados en las cuatro primeras sesiones fueron el H3, IG4, R3, B6, E36, REN6, REN4, M-CA-18, Du 20 y dos dioses. Inmediatamente después de la transferencia embrionaria, se utilizaron los puntos de Du 20 y dos dioses. Todos los puntos fueron puncionados bilateralmente, excepto el REN6, REN4 y Du 20 que fueron pinchados unilateralmente.

En la tabla 1 se describen los puntos utilizados, detallándose su nomenclatura, ubicación y motivo de selección en función de las acciones terapéuticas de los mismos.

TABLA 1			
Puntos del tratamiento de acupuntura del estudio Acupuntura & Fiv			
Siglas	Nombre chino	Motivo selección	Ubicación
H3	Taichong	Elimina bloqueo de Qi, calma la mente y las emociones	En el dorso del pie, en el hueco distal del primer y segundo hueso metatarsiano
IG4	Hegu	Conjuntamente con H3, abre los canales y rectifica el Qi	En el dorso de la mano, entre el primer y segundo metacarpiano, en el punto medio del segundo metacarpiano
R3	Taixi	Tonifica el Yin y nutre la sangre	En la depresión del maléolo medial y el tendón de Aquiles, a nivel de la prominencia del maléolo medial
B6	Sanyinjiao	Tonifica el Yin y nutre la sangre	En el lado medial inferior de la pierna, 3 cun por encima del maléolo medial, en la depresión cerca de la cresta medial de la tibia
E36	Zusanli	Tonifica Yin y sangre	Por debajo de la rodilla, 3 cun inferior a E35, un dedo lateral a la cresta anterior de la rodilla
REN6	Qihai	Moviliza Qi en la parte media baja del cuerpo	En la línea media del abdomen inferior, 1,5 cun inferior al ombligo
REN4	Guanyuan	Nutre el Yin, la sangre y fortalece útero y el canal REN y Chong	En la línea media del abdomen inferior, 3 cun inferior al ombligo.
M- CA- 18	Zigong	Nutre esencia, tonifica útero y promueve la fertilidad, estimula la circulación de Qi y sangre en útero	En la zona inferior del abdomen, 3 cun laterales a la línea media, a nivel de REN 3
Du20	Baihui	Eleva el Yang en dirección ascendente, nutre el mar de la médula ósea, beneficia al cerebro y calma el espíritu	En la cabeza, en el vértice de la línea media 8 cun posterior a la gabela y 6 cun superior a la protuberancia occipital
2 dioses	Ershencong	Conjuntamente con DU20, calma la mente y las emociones	En la cabeza, 1 cun paralelo a DU20

(Deadman & Al-Khafaji 2000; Maciocia 2011; Liang 2003)

5.2.5.5. Exploración psicológica: Protocolo de evaluación

Se realizó una exploración psicológica de las pacientes, con el fin de cuantificar los efectos de la acupuntura sobre los niveles de ansiedad-estrés y depresión que experimentaban en todo el proceso.

La exploración psicológica incluía una breve encuesta destinada a explorar las expectativas previas de la paciente sobre el efecto de la acupuntura en el resultado del tratamiento, así como dos cuestionarios, ampliamente utilizados, y destinados a determinar los niveles de ansiedad-estrés y depresión. (Anexo IV)

Las expectativas se evaluaron utilizando una escala visual analógica en respuesta a seis preguntas, mientras que los niveles de estrés-ansiedad se determinaron mediante dos test diferentes, el Cuestionario de depresión Beck y el Cuestionario de ansiedad-estado (STAI).

Coincidiendo con el 2º ó 3º día del ciclo menstrual, todas las pacientes fueron evaluadas en el primer día de la estimulación ovárica mediante el cuestionario de la Escala de expectativas previas, el Cuestionario de ansiedad-estado y el Cuestionario de depresión Beck. Tras finalizar el ciclo, el día de la transferencia embrionaria, la paciente fue evaluada de nuevo, unas horas antes de la misma, mediante el Cuestionario de ansiedad-estado y el cuestionario de depresión de Beck.

5.2.6. Aguja placebo

Se utilizó el método de aguja placebo validado en el estudio preliminar anteriormente descrito.

5.2.7 Agujas de acupuntura

Se utilizaron agujas de acupuntura estériles, de diámetro y longitud 0.25 x 0.25 mm, marca SHENZHOU y CE 0434, manufacturadas por Wujiang City Shenli Medical & Health Material Co., Ltd., con certificado de calidad Nº 2005-OSL-MIID-0396 e importadas y comercializadas por HEALTH CAPITAL EUROPE, B.V. NIF/CIF: NL 813237014 B.

5.2.8. Confidencialidad y consentimiento informado

Todas las pacientes que participaron en la investigación mantuvieron confidencialidad absoluta respecto al brazo asignado y la investigación en la que participaban, debido a que la no confidencialidad se consideraba motivo de exclusión del estudio.

Únicamente, este no cumplimiento, quedaba relegado a los casos de enfermedad concomitante o reacción adversa grave que nunca se dieron.

6. RESULTADOS

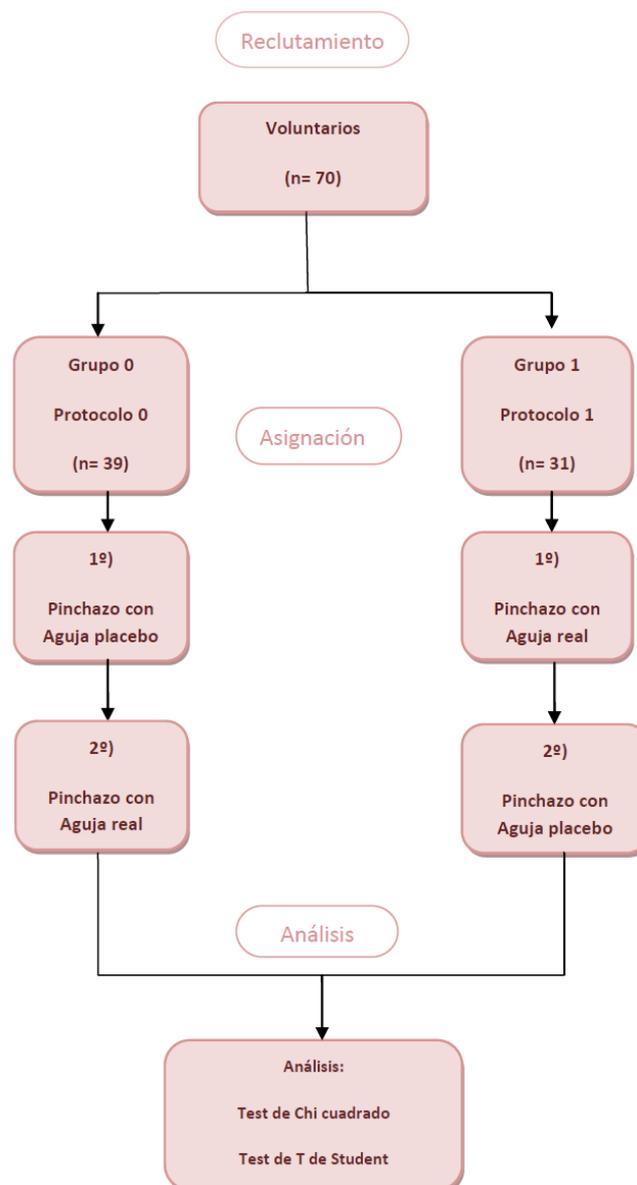
6.1. Estudio Preliminar:

Validación de un método de acupuntura placebo para su uso en investigación clínica

6.1.1. Desarrollo del estudio

El estudio preliminar incluyó un total de 70 voluntarios que fueron distribuidos en dos grupos de forma aleatoria. El grupo 0, compuesto por 39 voluntarios, recibió el protocolo 0; y el grupo 1, con 31 voluntarios, el protocolo 1. No se produjo ningún abandono (Figura 10).

Figura 10.- Diagrama de flujo de los voluntarios del estudio



6.1.2. Característica poblacional del estudio

TABLA 2		Edad media de la población
Grupo	Edad media \pm SD	
"Protocolo 0" (Aguja placebo- Aguja real) n=39	42,54 \pm 12,45	
"Protocolo 1" (Aguja real- Aguja placebo) n=31	45,35 \pm 12,33	

En la tabla 2 se puede observar que la variable de referencia para la edad fue similar en ambos grupos.

6.1.3. Análisis de las variables de sensación del pinchazo, sensación del dolor y sensación del *deqi* de la aguja real y placebo

El análisis del estudio cruzado para estas variables presentó efecto periodo por lo que este efecto se neutralizó previamente al análisis de los resultados, con el fin de eliminar la interacción de tratamiento periodo.

6.1.3.1. Variable de la sensación del pinchazo de las agujas

En la tabla 3 se describen los resultados del análisis obtenidos para la "sensación del pinchazo de la aguja". Al analizarlos se observó que en el grupo 0 (Placebo–Real), 26 voluntarios notaron la sensación de la aguja cuando se les aplicó la aguja placebo y 31 cuando se les aplicó la aguja real. En el grupo 1 (Real–Placebo), 24 voluntarios percibieron la sensación de pinchazo cuando se les aplicó la aguja placebo y 27 cuando se les aplicó la aguja real.

TABLA 3		Análisis de la variable de la sensación del pinchazo		
Grupo	Aguja Real	Aguja Placebo	Diferencia (n)	Diferencia (%)
"Protocolo 0" (Aguja placebo- Aguja real) n=39	31 (79%)	26 (67%)	5	13%
"Protocolo 1" (Aguja real- Aguja placebo) n=31	27 (87%)	24 (77%)	3	10%
Total n=70	58 (83%)	50 (71%)	8	12%

Al comparar el grupo de aguja placebo frente al de aguja real, 50 voluntarios refirieron la sensación de pinchazo cuando se les aplicó la aguja placebo y 58 al aplicarles la aguja real. Al utilizarse la aguja placebo, sólo un 11% menos notaron la sensación de pinchazo que con la aguja real. Esta característica lo convierte en un placebo de aguja real creíble para las pacientes.

Al analizar los datos correspondientes a la sensación de "notar o sentir el pinchazo" de la aguja, entre la aguja placebo y la aguja real, se constató que no existían diferencias estadísticamente significativas ($p=0,795$).

6.1.3.2. Variable de la sensación del dolor de las agujas

TABLA 4				
Análisis de la variable de la sensación del dolor				
Grupo	Aguja Real (Valor promedio EVA)	Aguja Placebo (Valor promedio EVA)	Diferencia	IC-95%
"Protocolo 0 " (Aguja placebo- Aguja real) n=39	15,74 (SD=12,09)	5,33 (SD=7,75)	10,41 (SD=13,48)	6,04 - 14,78
"Protocolo 1 " (Aguja real- Aguja placebo) n=31	12,03 (SD=12,68)	5,03 (SD=8,03)	7,00 (SD=11,09)	2,93 - 11,07
Total n=70	14,10 (SD=12,31)	5,20 (SD=7,76)	8,90 (SD=12,42)	5,94 - 11,86

La "sensación del dolor", se midió mediante la escala EVA. El análisis en crudo de los resultados mostró que las diferencias de dolor provocadas por las agujas, placebo y real, fueron respectivamente de 10,41 (IC 95%: 6,04 - 14,78) en el grupo 0 y de 7,00 (IC 95%: 2,93 - 11,07) en el grupo 1, no encontrándose diferencias significativas entre ambos grupos.

Tras corregir el efecto periodo, se comprobó que el pinchazo con la aguja real produjo un incremento de dolor de 1,71 (IC 95% -1,29-4,70) con respecto a la aguja placebo, no siendo estadística ni clínicamente significativo ($p= 0,260$). Los datos se presentan en la tabla 4.

6.1.3.3. Variable de la sensación de *deqi* generada por las agujas

TABLA 5		Análisis de la variable de la sensación de "deqi "		
Grupo	Aguja Real	Aguja Placebo	Diferencia (n)	Diferencia (%)
"Protocolo 0" (Aguja placebo- Aguja real) n=39	10 (26%)	4 (10%)	6	15%
"Protocolo 1" (Aguja real- Aguja placebo) n=31	4 (13%)	0 (0%)	4	13%
Total n=70	14 4(20%)	4 (6%)	10	14%

En nuestro estudio, la sensación de *deqi* fue definida por los voluntarios como una sensación de corriente eléctrica, hormigueo, distensión local, calor y presión, obtenida con el pinchazo simulado/real de la aguja. Los datos se plasman en la tabla 5.

Cuando se realizó el análisis de la sensación de *deqi*, se observó que en el grupo 0, 4 voluntarios sintieron la sensación de *deqi* cuando se les aplicó la aguja placebo y 10 cuando se les aplicó aguja real. En el grupo 1, 0 voluntarios sintieron la sensación de *deqi* cuando se les aplicó la aguja placebo y 4 cuando se les aplicó aguja real.

En el análisis de comparación de la aguja placebo frente a la real, 4 voluntarios sintieron la sensación de *deqi* cuando se les aplicó la aguja placebo y 14 cuando se les aplicó la aguja real. Cabe destacar que, aunque sólo un 6% de los voluntarios experimentaron sensación de *deqi* al ser pinchados con la aguja placebo, este dato fue indicativo de que nuestro placebo tampoco es un placebo totalmente inactivo, al igual que los actualmente comercializados.

No obstante, en el análisis de los resultados correspondientes a la sensación de *deqi* entre la aguja placebo y aguja real, no se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,811$).

6.2. Ensayo clínico:

**Aportaciones de la medicina tradicional china a los tratamientos de Fecundación
In Vitro: "Acupuntura & FIV"**

6.2.1. Desarrollo del estudio

En esta investigación fueron contactadas 2196 pacientes que, a priori, cumplían con los criterios de elegibilidad requeridos. De las mismas, fueron excluidas 1544 y 652 resultaron reclutadas. De las 652 pacientes seleccionadas, sólo se lograron aleatorizar 284.

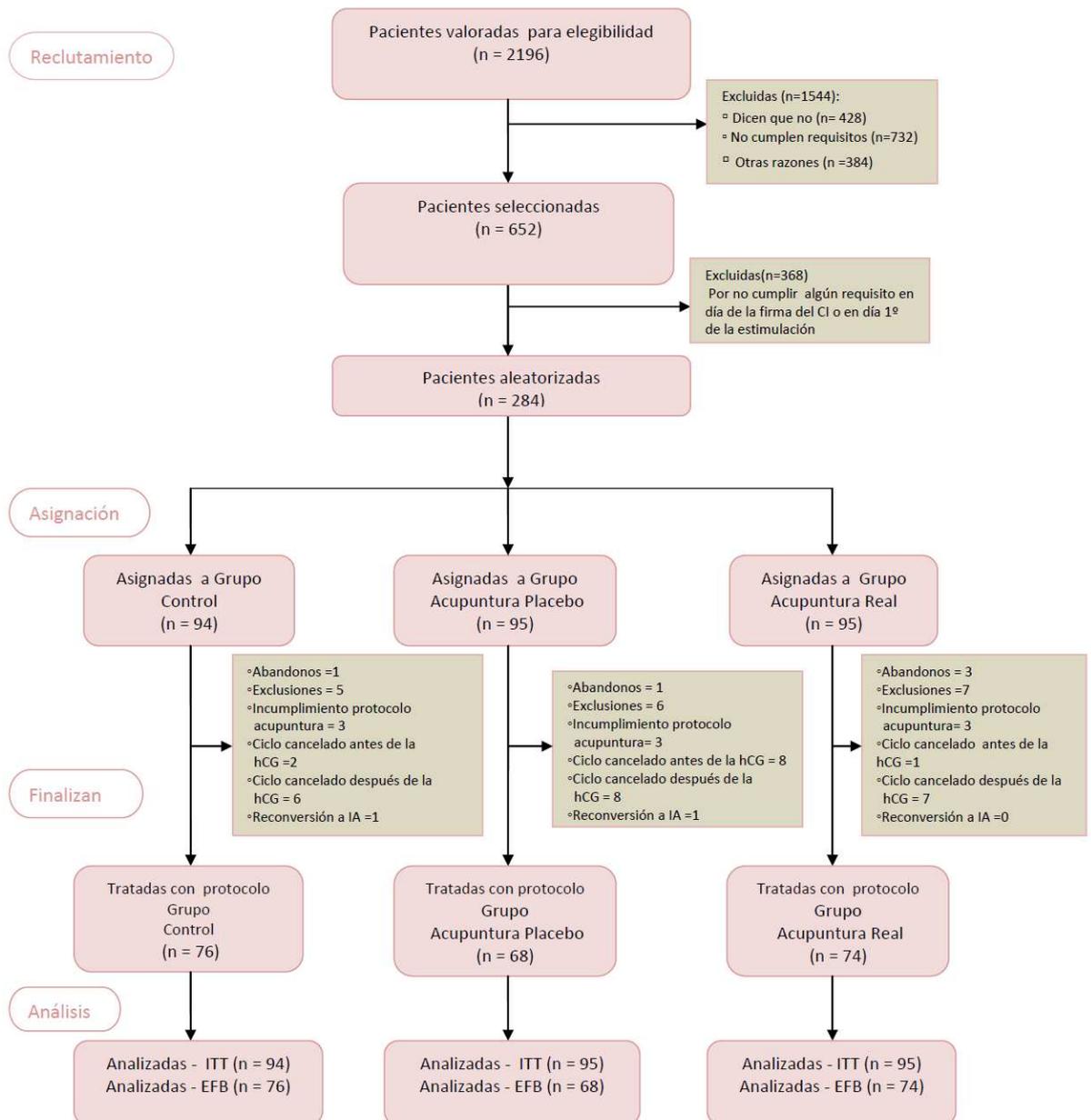
En definitiva, un total de 284 pacientes fueron asignadas de forma aleatoria entre los grupos control (n= 94), acupuntura placebo (n=95) y acupuntura real (n=95). Completaron el ciclo de estimulación 218, distribuidas en el grupo control (n=76), el grupo de acupuntura placebo (n=68) y el grupo de acupuntura real (n=74).

De las dieciocho pacientes canceladas en el grupo control, una de ellas abandonó el estudio por motivos personales, cinco fueron excluidas por causa médica, tres incumplieron el protocolo, dos fueron canceladas durante el ciclo de estimulación, antes de la administración de la hCG, a seis se les canceló el ciclo después de la administración de la hCG y a una su ciclo FIV le fue reconvertido a una inseminación artificial.

De las veintisiete pacientes canceladas en el grupo acupuntura placebo, una de ellas abandonó el estudio por motivos personales, seis fueron excluidas por causa médica, tres incumplieron el protocolo, a ocho se les canceló el ciclo de estimulación, antes de la administración de la hCG, a otras ocho se les canceló el ciclo de estimulación, después de la administración de la hCG y a una su ciclo FIV le fue reconvertido a una inseminación artificial.

De las veintiuna pacientes canceladas en el grupo de acupuntura real, tres de ellas abandonaron el estudio por motivos personales, siete fueron excluidas por causa médica, tres incumplieron el protocolo, a una se le canceló el ciclo de estimulación, antes de la administración de la hCG y siete fueron canceladas después de la administración de la hCG. (Figura. 11)

Figura 11.- Diagrama de flujo de las pacientes del estudio FIV & ACU



Nota: ITT =intención de tratar ; EFB = Eficiencia Biológica

6.2.2. Análisis estadístico

6.2.2.1. Variables clínicas de las pacientes del estudio

Las variables clínicas estudiadas fueron el IMC, la edad y los niveles séricos hormonales basales de FSH, LH, PRL, AMH y E2. En los tres grupos, las pacientes presentaron un valor medio de $IMC \leq 23 \text{ Kg/m}^2$ y un promedio de edad de 33 años. Además, en el primer día de la estimulación, los tres grupos presentaron en plasma concentraciones hormonales basales similares. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el análisis de las variables clínicas en los grupos. El análisis puso de manifiesto que, en el día primero de la estimulación, se partió de una muestra de características clínicas análogas. Los datos descriptivos de las variables clínicas de las pacientes se plasman en la tabla 6.

Variable	Grupo Control	Grupo Acupuntura placebo	Grupo Acupuntura real	Valor P
IMC (Kg/m²)	22.53 (21.90 – 23.16)	23.09 (22.44 – 23.73)	22.77 (22.22 – 23.33)	NS
Edad (años)	33.26 (32.72 – 33.79)	32.62 (31.96 – 33.28)	32.37 (31.72 – 33.01)	NS
FSH basal (mU/mL)	5.68 (5.10- 6.25)	5.87 (5.26 – 6.48)	5.64 (5.28 – 6.00)	NS
LH basal (mU/mL)	3.53 (3.18 – 3.87)	4.03 (3.64 – 4.42)	3.71 (3.38 – 4.03)	NS
PRL basal (ng/mL)	15.68 (13.44 – 17.93)	14.95 (13.07 – 16.83)	14.28 (12.45 – 16.11)	NS
AMH basal (pM/mL)	21.71 (18.25 – 25.18)	25.49 (19.72 – 31.27)	19.32 (16.83 – 21.81)	NS
Estradiol basal (pg/mL)	43.93 (33.73 – 54.14)	49.64 (31.20 – 68.08)	39.90 (36.62 – 43.18)	NS

* Valor expresado: media (intervalo de confianza 95%); NS: No significativo

6.2.2.2. Diagnóstico principal de la mujer y del hombre

Los datos presentados en la tabla 7 y 8 muestran, en el primer día de la estimulación, un reparto uniforme de los diagnósticos principales tanto de la mujer como del hombre en los tres grupos. El diagnóstico de la mujer más frecuente fue el de función reproductora normal, seguido por el de fase lútea inadecuada. El diagnóstico del hombre más frecuente fue el de normozoospermico, seguido por los oligoastenozoospermicos-oligozoospermicos. No se observó, diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos: La población de cada uno de ellos presentaba características diagnósticas homogéneas.

TABLA 7				
Diagnóstico principal de la mujer				
Diagnóstico principal de la mujer	Grupo Control (%)	Grupo Acupuntura placebo (%)	Grupo Acupuntura real (%)	Valor P
Alteración genética	0.00	1.10	0.00	NS
Amenorrea central	0.00	0.00	1.10	NS
Anovulación (No SOP)	5.30	6.30	9.50	NS
Fallo Inseminación	1.10	0.00	0.00	NS
Fase lútea inadecuada	7.40	7.40	11.60	NS
Función reproductora normal	71.30	74.70	66.30	NS
Lesión tubárica no obstructiva	5.30	7.40	4.20	NS
Malformación genital	0.00	0.00	1.10	NS
Obstrucción tubárica bilateral	6.40	3.20	6.30	NS
Salpinguectomía bilateral	3.20	0.00	0.00	NS

* Valor expresado: en % (intervalo de confianza 95%); NS: No significativo

TABLA 8		Diagnóstico principal del hombre		
Diagnóstico principal de la hombre	Grupo Control (%)	Grupo Acupuntura placebo (%)	Grupo Acupuntura real (%)	Valor P
Astenozoospermia	20.40	21.10	23.20	NS
Astenoteratozoospermia	1.10	1.10	0.00	NS
Azoospermia	4.30	3.20	7.40	NS
Criptozoospermia	0.00	3.20	4.20	NS
Donante	4.30	6.30	2.10	NS
Normozoospermia	39.80	37.90	29.50	NS
Oligoastenozoospermia/ Oligozoospermia	31.20	27.40	33.70	NS
Serodiscordante VIH	0.00	1.10	0.00	NS

* Valor expresado: en % (intervalo de confianza 95%); NS: No significativo

6.2.2.3. Características del ciclo de estimulación ovárica controlada

Las características de los ciclos de estimulación ovárica controlada evaluadas fueron: el recuento de folículos antrales en el primer día de la estimulación, la concentración de estradiol sérico, la medición del grosor endometrial, el recuento de los folículos de diámetro superior a 16 mm y el diámetro del folículo mayor, todos ellos en el día de la administración de la hCG, el número de ovocitos MII totales obtenidos, el número de ovocitos inseminados (FIV e ICSI), el número de ovocitos fecundados (FIV e ICSI), y el número y calidad de embriones transferidos y congelados.

La mayoría de las variables analizadas en la estimulación no difirieron significativamente entre los grupos, excepto el número de folículos antrales, el número de ovocitos inseminados por la técnica de FIV y el número de ovocitos fecundados por la técnica de ICSI, en los que sí se detectaron diferencias estadísticamente significativas.

Al realizar un análisis de comparación múltiple entre los grupos para el número de folículos antrales, el grupo control presentó un valor medio de 14.89 (IC 95%: 13.58–16.20), y el grupo placebo un valor medio de 17.58 (IC 95%: 15.72–19.45). Se detectó por el test Bonferroni una diferencia estadísticamente significativa de $p=0.044$.

En lo relativo al número de ovocitos inseminados por la técnica de FIV, el análisis de comparación múltiple, mostró en el grupo control un valor medio de 7.19 (IC 95%: 5.95–8.42), y el grupo de acupuntura un valor medio de 5.11 (IC 95%: 4.18–6.04). Valorados los datos mediante el test Scheffe, se evidenció una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.018$).

Al comparar el número de ovocitos fecundados por ICSI, el grupo control exhibió un valor medio de 4.42 (IC 95%: 3.83–5.01) frente al grupo placebo con 5.61 (IC 95%: 4.87–6.36). La diferencia fue estadísticamente significativa con $p=0.045$ (test Bonferroni).

El resto de las variables de la estimulación ovárica controlada estudiadas se mantuvo homogéneo. En la tabla 9 y 10 se sintetiza la información descrita.

TABLA 9 Características de la estimulación ovárica controlada				
Variable	Grupo Control	Grupo Acupuntura placebo	Grupo Acupuntura real	Valor P
Estradiol día hCG	1952.95 (1782.20 – 2123.69)	1918.38 (1762.79 – 2073.98)	1813.49 (1657.72 – 1969.26)	NS
Línea endometrial día hCG	10.50 (10.06 – 10.94)	10.63 (10.14 – 11.11)	10.52 (10.11 – 10.94)	NS
Folículos antrales	14.89 (13.58 – 16.20) ^a	17.58 (15.72 – 19.45) ^a	16.23 (14.84 – 17.61)	0.044
Nº folículos de Ø > 16mm en día hCG	5.88 (5.30 – 6.46)	6.63 (6.05 – 7.20)	6.27 (5.72 – 6.82)	NS
El mayor Ø de folículo en día hCG	20.88 (20.41 – 21.35)	20.49 (20.05 – 20.92)	20.71 (20.24 – 21.18)	NS
Nº ovocitos totales	10.22 (9.12 – 11.32)	10.81 (9.87 – 11.76)	10.28 (9.28 – 11.27)	NS
Nº ovocitos técnica ICSI	6.42 (5.73 – 7.11)	7.65 (6.85 – 8.46)	7.42 (6.64 – 8.21)	NS
Nº ovocitos técnica FIV	7.19 (5.95 – 8.42) ^b	6.06 (5.07 – 7.05)	5.11 (4.18 – 6.04) ^b	0.018
Nº ovocitos fecundados por ICSI	4.42 (3.83 – 5.01) ^c	5.61 (4.87 – 6.36) ^c	5.34 (4.64 – 6.03)	0.045
Nº ovocitos fecundados por FIV	3.67 (1.79 – 5.55)	3.93 (2.64 – 5.23)	2.72 (1.45 – 4.00)	NS
Nº de embriones transferidos	1.86 (1.77 – 1.94)	1.89 (1.82 – 1.96)	1.89 (1.82 – 1.96)	NS
Nº de embriones congelados	1.13 (0.72 – 1.53)	1.79 (1.22 – 2.36)	1.95 (1.37 – 2.53)	NS

* Valor expresado: media (intervalo de confianza 95%); NS: No significativo

^a Bonferroni, estadísticamente significativo p=0.044

^b Scheffe, estadísticamente significativo p=0.018

^c Bonferroni, estadísticamente significativo p=0.045

TABLA 10 Comparaciones múltiples de las características de la estimulación ovárica controlada

Variable	Test	Grupo Control vs:		Grupo Acupuntura placebo vs:		Grupo Acupuntura real vs:	
			Valor <i>P</i>		Valor <i>P</i>		Valor <i>P</i>
Folículos antrales	Scheffe	Grupo real	NS	Grupo real	NS	Grupo placebo	NS
		Grupo placebo	NS	Grupo control	NS	Grupo control	NS
	Bonferroni	Grupo real	NS	Grupo real	NS	Grupo placebo	NS
		Grupo placebo	0.044	Grupo control	NS	Grupo control	NS
Nº ovocitos técnica FIV	Scheffe	Grupo real	NS	Grupo real	NS	Grupo placebo	NS
		Grupo placebo	NS	Grupo control	NS	Grupo control	0.018
	Bonferroni	Grupo real	NS	Grupo real	NS	Grupo placebo	NS
		Grupo placebo	NS	Grupo control	NS	Grupo control	NS
Nº ovocitos fecundados por ICSI	Scheffe	Grupo real	NS	Grupo real	NS	Grupo placebo	NS
		Grupo placebo	NS	Grupo control	NS	Grupo control	NS
	Bonferroni	Grupo real	NS	Grupo real	NS	Grupo placebo	NS
		Grupo placebo	NS	Grupo control	0.045	Grupo control	NS

* NS: No significativo

6.2.2.4. Causas de cancelación del ciclo de estimulación y características de la calidad embrionaria en los ciclos

Los datos descriptivos de las tablas 11 y 12, muestran que no hubo diferencias estadísticamente significativas en las causas de cancelación así como en la calidad embrionaria de los ciclos entre los grupos. Las causas de cancelación y la calidad embrionaria fueron similares entre los grupos. Sin embargo, sí se pudo observar, en el grupo de acupuntura real, una tendencia a presentar una menor frecuencia de casos de hiperestimulación ovárica [5.3 (IC 95%: 0.8-9.89)] que en el grupo de acupuntura placebo [7.4 (IC 95%: 2.1-12.7)] y que en el grupo control [6.4 (IC 95%: 1.5-11.3)].

La misma tendencia se observó para la calidad embrionaria. El grupo de acupuntura real presentó un porcentaje superior de transferencias dobles con embriones de calidad AA [10.5 (IC 95%: 4.3-16.7)], que el grupo de acupuntura placebo [8.4 (IC 95%: 2.8-14.0)], y que el grupo control [5.3 (IC 95%: 0.8–9.8)]. También el porcentaje de transferencias dobles con embriones de calidad AB en el grupo de acupuntura real fue superior [14.7 (IC 95%: 7.6-21.8)], al del grupo de acupuntura placebo [12.6 (IC 95%: 5.9-19.3)] y al del grupo control [9.6 (IC 95%: 3.7–15.5)].

TABLA 11

Causas de cancelación

Diagnóstico principal de la mujer	Grupo Control (%)	Grupo Acupuntura placebo (%)	Grupo Acupuntura real (%)	Valor P
Abandono	1.10 (0.00 – 3.20)	1.10 (0.00 – 3.20)	3.20 (0.00 – 6.70)	NS
Caída del estradiol antes del día hCG	0.00 (0.00 -0.00)	2.10 (0.00 – 5.00)	0.00 (0.00 -0.00)	NS
Detención del desarrollo Embrionario	0.00 (0.00 -0.00)	1.10 (0.00 – 3.20)	1.10 (0.00 – 3.20)	NS
Enfermedad intercurrente	0.00 (0.00 -0.00)	1.10 (0.00 – 3.20)	0.00 (0.00 -0.00)	NS
Exclusión	5.30 (0.80 – 9.80)	6.30 (1.40 – 11.20)	7.40 (2.10 – 12.70)	NS
Fallo fecundación	0.00 (0.00 -0.00)	1.10 (0.00 – 3.20)	1.10 (0.00 – 3.20)	NS
Falta de ovocitos	1.10 (0.00 – 3.20)	1.10 (0.00 – 3.20)	0.00 (0.00 -0.00)	NS
Falta de respuesta ovárica	0.00 (0.00 -0.00)	4.20 (0.20 – 8.20)	1.10 (0.00 – 3.20)	NS
Fecundación anómala	1.10 (0.00 – 3.20)	0.00 (0.00 -0.00)	0.00 (0.00 -0.00)	NS
Falta de ovocitos	1.10 (0.00 – 3.20)	1.10 (0.00 – 3.20)	0.00 (0.00 -0.00)	NS
Falta de respuesta ovárica	0.00 (0.00 -0.00)	4.20 (0.20 – 8.20)	1.10 (0.00 – 3.20)	NS
Fecundación anómala	1.10 (0.00 – 3.20)	0.00 (0.00 -0.00)	0.00 (0.00 -0.00)	NS
Incumplimiento del protocolo	3.20 (0.00 – 3.70)	3.20 (0.00 – 3.70)	3.20 (0.00 – 3.70)	NS
Reconversión a IA	1.10 (0.00 – 3.20)	1.10 (0.00 – 3.20)	0.00 (0.00 -0.00)	NS
Riesgo de hiperestimulación	6.40 (1.50 – 11.30)	7.40 (2.10 – 12.70)	5.30 (0.80 – 9.80)	NS

* Valor expresado: en % (intervalo de confianza 95%); NS: No significativo

TABLA 12

Reparto de la calidad embrionaria

Clasificación ASEBIR	Grupo Control (%)	Grupo Acupuntura placebo (%)	Grupo Acupuntura real (%)	Valor P
A	1.10 (0.00 - 5.00)	2.10 (0.00 - 0.50)	2.10 (0.00 - 0.50)	NS
AA	5.30 (0.80- 9.80)	8.40 (2.80- 4.00)	10.50 (4.30 - 16.70)	NS
AB	9.60 (3.70 - 15.50)	12.60 (5.90- 19.30)	14.70 (7.60- 21.80)	NS
AC	3.20 (0.00 - 6.70)	1.10 (0.00 - 3.20)	1.10 (0.00 - 3.20)	NS
B	6.40 (1.50 - 11.30)	3.20 (0.00 - 6.70)	4.20 (0.20 - 8.20)	NS
BB	30.90 (21.60 - 40.20)	24.20 (15.60 - 32.80)	24.20 (15.60 - 32.80)	NS
BC	16.00 (8.60 - 23.40)	16.80 (9.30 - 24.30)	15.80 (8.50 - 23.10)	NS
C	5.30 (0.80- 9.80)	3.20 (0.00 - 6.70)	3.20 (0.00 - 6.70)	NS
CC	6.40 (1.50 - 11.30)	5.30 (0.80- 9.80)	6.30 (1.40 - 11.20)	NS
D	1.10 (0.00 - 5.00)	0.00 (0.00 - 0.00)	0.00 (0.00 - 0.00)	NS
DC	1.10 (0.00 - 5.00)	2.10 (0.00 - 0.00)	4.20 (0.20 - 8.20)	NS
DD	1.10 (0.00 - 5.00)	0.00 (0.00 - 0.00)	0.00 (0.00 - 0.00)	NS

* Valor expresado: en % (intervalo de confianza 95%); NS: No significativo

6.2.2.5. Tasas de implantación, gestación clínica evolutiva y recién nacido vivo

La determinación de las tasas de implantación, embarazo evolutivo y recién nacido vivo se realizó mediante un análisis de eficiencia biológica y de intención de tratar, siendo la eficiencia biológica definida como el número de éxitos dividido por el número de pacientes tratadas y la intención de tratar como el número de éxitos dividido por el número de pacientes aleatorizadas.

Aunque no se evidenciaron notables diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en ninguno de los análisis, cuando los datos fueron analizados por eficiencia biológica, las tasas de implantación, de embarazo evolutivo y de recién nacido vivo fueron relativamente superiores en el grupo de acupuntura placebo. No obstante, cuando el análisis se efectuó por intención de tratar, las tasas de implantación, de embarazo evolutivo y de recién nacido vivo fueron superiores en el grupo de acupuntura real. A continuación los datos se muestran detallados en las tablas 13, 14 y 15.

TABLA 13		Tasa de implantación		
Tasa de Implantación	Grupo Control (%)	Grupo Acupuntura placebo (%)	Grupo Acupuntura real (%)	Valor P
Eficiencia biológica	25.35 (16.43 – 34.27)	32.81 (23.31 – 42.31)	28.57 (19.14 – 38.00)	NS
Intención de tratar	23.03 (15.41 – 30.66)	23.91 (16.47 – 31.35)	26.37 (18.11 – 34.64)	NS

* Valor expresado: en % (intervalo de confianza 95%); NS: No significativo

TABLA 14 **Tasa de gestación clínica evolutiva**

Tasa de Gestación	Grupo Control (%)	Grupo Acupuntura placebo (%)	Grupo Acupuntura real (%)	Valor P
Eficiencia biológica	40.80 (29.80 – 51.90)	50.70 (38.70 – 62.70)	44.60 (33.30 – 55.90)	NS
Intención de tratar	36.20 (26.50 – 45.90)	36.80 (27.10 – 46.50)	37.90 (28.10 – 47.70)	NS

* Valor expresado: en % (intervalo de confianza 95%); NS: No significativo

TABLA 15 **Tasa de parto - recién nacido vivo**

Tasa de Partos/RNV	Grupo Control (%)	Grupo Acupuntura placebo (%)	Grupo Acupuntura real (%)	Valor P
Eficiencia biológica	36.80 (26.00 – 47.60)	46.30 (34.40 – 58.20)	40.50 (29.30 – 51.70)	NS
Intención de tratar	33.0 (23.50 – 42.50)	33.70 (24.20 – 43.20)	35.80 (26.20 – 45.40)	NS

* Valor expresado: en % (intervalo de confianza 95%); NS: No significativo

6.2.2.6. Tasa de aborto espontáneo

Esta variable no permitió su análisis estadístico debido al reducido número de casos acontecidos.

6.2.2.7. Estudio de la vascularización uterina y ovárica en el día primero de la estimulación y en el día de la transferencia embrionaria.

El estudio de la vascularización uterina se basó en las mediciones de los índices de resistencia y de pulsatilidad de las arterias uterinas izquierda y derecha. Así mismo, la vascularización ovárica fue estudiada mediante la medición de los índices de resistencia y pulsatilidad de las arterias ováricas derecha e izquierda. Dichas mediciones se realizaron el primer día de la estimulación ovárica y el día de la transferencia embrionaria en el caso de las arterias uterinas y tan sólo el día del inicio de la estimulación ovárica en el caso de las arterias ováricas.

Tras un análisis de comparación múltiple entre los grupos, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas mediante el test Scheffe ni en el de Bonferroni. No obstante, sí se pudo observar una tendencia, en el grupo de acupuntura real, a presentar índices de resistencia y pulsatilidad, de las arterias uterinas y ováricas, más reducidos. En la tabla 16 se encuentra el detalle de los datos correspondientes a la vascularización uterina y ovárica de las pacientes.

TABLA 16

Vascularización uterina y ovárica: diferencia entre el día 1º de la estimulación y el día de la transferencia embrionaria

Variable	Grupo Control	Grupo Acupuntura placebo	Grupo Acupuntura real	Valor P
Índice de pulsatilidad arteria uterina izquierda	0.16 ((-0.09) – 0.41)	-0.05 ((-0.35) – 0.25)	-2.27 ((-0.61) – 0.08)	NS
Índice de pulsatilidad arteria uterina derecha	0.06 ((-0.22) – 0.34)	0.01 ((-0.19) – 0.21)	-0.16 ((-0.45) – 0.12)	NS
Índice de resistencia arteria uterina izquierda	0.00 ((-0.05) – (-0.06))	-0.07 ((-0.16) – 0.02)	-0.06 ((-0.14) – 0.02)	NS
Índice de resistencia arteria uterina derecha	-0.02 ((-0.07) – 0.03)	-0.02 ((-0.10) – 0.05)	-0.08 ((-0.17) – 0.00)	NS
Índice de pulsatilidad arteria ovárica izquierda	0.47 ((-4.00) – 4.95)	0.100 ((-1.15) – 1.35)	-0.77 ((-2.19) – 0.65)	NS
Índice de pulsatilidad arteria ovárica derecha	-0.61 ((-14.59) – 13.37)	-0.01 ((-0.29) – 0.28)	-0.07 ((-3.73) – 3.58)	NS
Índice de resistencia arteria ovárica derecha	-0.11 ((-2.52) – 2.30)	0.01 ((-0.14) – 0.16)	-0.22 ((-1.17) – 0.73)	NS
Índice de resistencia arteria ovárica izquierda	0.03 ((-0.09) – 0.14)	-0.01 ((-0.26) – 0.25)	-0.13 ((-0.75) – 0.47)	NS

* Valor expresado: media (intervalo de confianza 95%); NS: No significativo

6.2.2.8. Valoración del estrés de las pacientes que se sometieron a los tratamientos de FIV e ICSI

Para valorar el nivel de estrés, ansiedad y depresión de las pacientes se les efectuó dos tipos de valoración. Por un lado se les determinó, los días previos al día de inicio de la estimulación ovárica y al día de la transferencia embrionaria, los niveles en orina de 24 horas de cortisol y así como los niveles séricos de prolactina. Por otro lado se evaluó los niveles de ansiedad y depresión en esos mismos días mediante el cuestionario de depresión Beck y el cuestionario de ansiedad-estado. En la tabla 17 se resume la valoración del estrés de las pacientes.

Para estas variables bioquímicas y psicológicas, se realizó una comparación intrasujeto y entre grupos con el fin de detectar los cambios acontecidos en relación a sus valores en cada uno de los tiempos estudiados. No hubo diferencias estadísticamente significativas.

Los niveles de ansiedad medidos mediante las concentraciones de cortisol en orina de 24 horas, presentaron una tendencia a ser menores en el grupo control de no intervención mientras que las concentraciones de prolactina sérica se mantuvieron similares en los tres grupos.

Sin embargo, cuando los niveles de ansiedad-estado y depresión se valoraron mediante los cuestionarios de ansiedad estado (STAI) y de depresión Beck, en el grupo de acupuntura real, se observó una tendencia a presentar una mayor reducción del valor medio de ansiedad-estado y depresión.

TABLA 17		Valoración del estrés: diferencia entre el día 1º del ciclo y el día de la transferencia embrionaria		
Variable	Grupo Control	Grupo Acupuntura placebo	Grupo Acupuntura real	Valor P
Cortisol (µg/24 h)	-51.74 ((-71.69) – (-31.79))	-43.56 ((-64.35 – (-22.77))	-30.61 ((-46.36) – (-14.86))	NS
Prolactina (ng/mL)	12.12 (7.58 - 16.65)	13.09 (9.39 – 16.78)	12.86 (10.12 – 15.60)	NS
Test de Beck	-1.23 ((-2.17) – (-0.30))	-1.29 ((-2.20) – (-0.39))	-1.83 ((-2.55) – (-1.11))	NS
Cuestionario S.T.A.I.	-0.23 ((-0.68) – 0.21)	-0.46 ((-0.90) – (-0.01))	-0.81 ((-1.22) – (- 0.40))	NS

* Valor expresado: media (intervalo de confianza 95%); NS: No significativo

El análisis del test de expectativas previas, donde se valoraron las ideas preconcebidas de las pacientes sobre los efectos de la acupuntura como tratamiento adyuvante a los ciclos de FIV e ICSI, no difirió significativamente entre los grupos. Las expectativas al respecto fueron similares en los tres grupos. Los datos se describen en la tabla 18.

TABLA 18 Escala de expectativas previas de las pacientes sobre la acupuntura

Variable	Grupo Control	Grupo Acupuntura placebo	Grupo Acupuntura real	Valor <i>P</i>
EEP-1	5.19 (4.96 – 5.42)	5.17 (4.97 – 5.38)	5.23 (5.04 – 5.41)	NS
EEP-2	4.97 (4.72 – 5.23)	5.01 (4.80 – 5.22)	5.07 (4.85 – 5.29)	NS
EEP-3	5.05 (4.80 – 5.30)	5.27 (5.07 – 5.47)	5.24 (5.04 – 5.44)	NS
EEP-4	4.81 (4.54 – 5.08)	5.08 (4.86 – 5.30)	5.11 (4.90 – 5.32)	NS
EEP-5	4.83 (4.58 – 5.07)	4.92 (4.68 – 5.16)	4.93 (4.71 – 5.15)	NS
EEP-6	4.84 (4.58 – 5.10)	5.13 (4.92 – 5.34)	5.17 (4.97 – 5.37)	NS

* Valor expresado: media (intervalo de confianza 95%); NS: No significativo

6.2.3. Análisis estadístico del subgrupo de las pacientes con ovocitos en estadio madurativo MII ≤ 5

Los datos obtenidos de las pacientes que, tras la recuperación ovocitaria, presentaron un número de ovocitos en estadio madurativo MII menor o igual a cinco, fueron analizados por separado al ser estos casos de peor pronóstico reproductivo dada la baja respuesta de estas pacientes.

6.2.3.1. Variables clínicas de las pacientes con ovocitos en estadio madurativo MII ≤ 5

Tal como se refleja en la tabla 19 y 20, en este subgrupo los valores fueron similares, tanto para la edad como para las concentraciones basales de FSH, LH, AMH, E2 y prolactina en sangre. Sólo se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto al IMC.

Mediante un análisis de comparaciones múltiples, se comprobó que el grupo control difería significativamente del grupo de acupuntura real y placebo respectivamente. El grupo control presentó un valor medio de IMC de 22.15 (IC 95%: 21.14–23.16) y el grupo de acupuntura placebo de 24.08 (IC 95%: 22.71– 5.45). El test de U de Mann-Whitman demostró diferencias estadísticamente significativas ($P=0.021$). Cuando el grupo control se comparó con el grupo de acupuntura real con valor medio de IMC de 23.38 (IC 95%: 22.59–24.18), el mismo test demostró que las diferencias eran también significativas ($p=0.018$).

TABLA 19 Variables clínicas de las pacientes con ovocitos MI ≤5

Variable	Grupo Control	Grupo Acupuntura placebo	Grupo Acupuntura real	Valor P
IMC (Kg/m²)	22.15 (21.14 – 23.16) ^{a,b}	24.08 (22.71 – 25.45) ^b	23.38 (22.59 – 24.18) ^a	0.021
Edad (años)	33.55 (32.57 – 34.54)	33.04 (31.66 – 34.42)	33.31 (32.36– 34.27)	NS
FSH basal (mU/mL)	6.47 (5.37- 7.57)	5.92 (5.24 – 6.60)	6.17 (5.53– 6.81)	NS
LH basal (mU/mL)	3.80 (3.19 – 4.42)	3.99 (3.17 – 3.80)	3.65 (3.12 – 4.18)	NS
PRL basal (ng/mL)	15.32 (12.39 – 18.26)	15.16 (10.78 – 19.54)	13.65 (10.85 – 16.45)	NS
AMH basal (pM/mL)	14.81 (10.26 – 19.36)	19.10 12.54– 25.66)	15.66 (11.82 – 19.49)	NS
E2 basal (pg/mL)	40.51 (33.76 – 47.27)	76.09 (0.00 – 152.18)	40.82 (35.07 – 46.57)	NS

* Valor expresado: media (intervalo de confianza 95%); NS: No significativo

^a U de Mann; estadísticamente significativo p=0.018

^b U de Mann; estadísticamente significativo p=0.021

TABLA 20 Comparaciones múltiples de las características clínicas en las pacientes con ovocitos MII≤5							
Variable	Test	Grupo Control vs:		Grupo Acupuntura placebo vs:		Grupo Acupuntura real vs:	
IMC (Kg/m ²)	U de Mann	Grupo real	Valor P 0.018	Grupo real	Valor P NS	Grupo placebo	Valor P NS
		Grupo placebo	0.021	Grupo control	0.021	Grupo control	0.018

NS: No significativo

6.2.3.2. Diagnóstico principal de la mujer y del hombre

En lo referente al diagnóstico principal de la mujer y el hombre, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Este subgrupo, lo constituyeron mayoritariamente las pacientes con función reproductora normal, seguidas de las de fase lútea inadecuada. En el caso del hombre, el diagnóstico mayoritario se correspondió con la Normozoospermia y, en segundo lugar, la Astenozoospermia -Asteno-teratozoospermia. Los datos aparecen reflejados en las tablas 21 y 22.

TABLA 21

Diagnóstico principal de la mujer en las pacientes con ovocitos MII ≤ 5

Diagnóstico principal de la mujer	Grupo Control (%)	Grupo Acupuntura placebo (%)	Grupo Acupuntura real (%)	Valor P
Anovulación (No SOP)	5.30 (0.00 -12.40)	7.70 (0.00 -18.00)	11.40 (0.90-21.90)	NS
Fase lútea inadecuada	5.30 (0.00 -12.40)	11.50 (0.00-23.80)	14.30 (2.70-25.90)	NS
Función reproductora normal	73.70 (50.70-89.70)	76.90 (60.70-90.10)	65.70 (50.00-81.40)	NS
Lesión tubárica no obstructiva	7.90 (0.00-16.50)	3.80 (0.00-11.20)	2.90 (0.00-8.50)	NS
Obstrucción tubárica bilateral	6.40 (0.00-14.20)	0.00 (0.00 - 0.00)	7.90 (0.00-14.50)	NS

*Valor expresado: en % (intervalo de confianza 95%); NS: No significativa

TABLA 22

Diagnóstico principal del hombre en las pacientes con MII ≤ 5

Diagnóstico principal de la hombre	Grupo Control (%)	Grupo Acupuntura placebo (%)	Grupo Acupuntura real (%)	Valor P
Astenozoospermia/ Astenoteratozoospermia	26.30 (12.30-40.30)	34.60 (16.30-52.90)	25.70 (11.20-40.20)	NS
Azoospermia	5.30 (0.00 -12.90)	3.8 (0.00 -11.20)	5.70 (0.00 -10.10)	NS
Criptoospermia	0.00 (0.00 - 0.00)	0.00 (0.00 - 0.00)	2.90 (0.00 -8.50)	NS
Donante	2.60 (0.00 -7.70)	3.8 (0.00 -11.20)	2.9 (0.00 -8.50)	NS
Normozoospermia	36.8 (21.5-52.1)	23.1 (16.9-39.3)	34.3 (18.6-50.3)	NS
Serodiscordante VIH	0.00 (0.00 - 0.00)	3.8 (0-11.2)	0.00 (0.00 - 0.00)	NS

*Valor expresado: en % (intervalo de confianza 95%); NS: No significativo

6.2.3.3. Características de la estimulación

En la tabla 23, se encuentran reflejadas las variables de la estimulación ovárica controlada que fueron analizadas. No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas para ninguna de ellas.

TABLA 23 Características de la estimulación en las pacientes con ovocitos MII ≤ 5

Variable	Grupo Control	Grupo Acupuntura placebo	Grupo Acupuntura real	Valor P
Estradiol día hCG	1775.70 (1495.84 – 2055.56)	1676.68 (1355.23 – 1998.13)	1672.26 (1436.51 – 1908.00)	NS
Línea endometrial día hCG	10.84 (10.16 – 11.52)	10.72 (9.64 – 11.80)	10.49 (9.66 – 11.31)	NS
Folículos antrales	13.00 (10.97 – 15.03)	15.44 (12.20 – 18.68)	13.94 (11.93 – 15.94)	NS
Nº folículos de $\varnothing > 16\text{mm}$ en día hCG	4.76 (3.93 – 5.59)	5.65 (4.85 – 6.45)	5.40 (4.64 – 6.16)	NS
El mayor \varnothing de folículo en día hCG	20.89 (20.21 – 21.56)	20.42 (19.64 – 21.21)	20.94 (20.31 – 21.57)	NS
Nº ovocitos	6.95 (5.63 – 8.27)	7.96 (6.77 – 9.15)	7.03 (5.68 – 8.38)	NS
Nº ovocitos técnica ICSI	3.47 (3.04 – 3.91)	4.08 (3.57 – 4.59)	4.06 (3.66 – 4.46)	NS
Nº ovocitos técnica FIV	5.80 (2.84 – 8.76)	5.50 (4.73 – 6.27)	4.88 (3.83 – 5.92)	NS
Nº ovocitos fecundados por ICSI	2.47 (2.06 – 2.88)	2.64 (2.06 – 3.22)	3.11 (2.63 – 3.60)	NS
Nº ovocitos fecundados por FIV	4.75 (1.47 – 8.03)	4.17 (1.92 – 6.41)	2.11 ((-0.04) – 4.27)	NS
Nº de embriones transferidos	1.65 (1.48 – 1.82)	1.71 (1.50 – 1.92)	1.81 (1.67 – 1.96)	NS
Nº de embriones congelados	0.95 (0.21 – 1.69)	0.84 (0.03 – 1.65)	1.12 (0.38 – 1.86)	NS

* Valor expresado: media (intervalo de confianza 95%); NS: No significativo

6.2.3.4. Causas de cancelación del ciclo de estimulación y características de la calidad embrionaria en los ciclos de las pacientes con MII≤5

En las tablas 24 y 25, se detallan los datos correspondientes a las causas de cancelación así como a la calidad de los embriones obtenidos de los ciclos. Como se puede observar, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ellos. Sin embargo, se observó una tendencia a presentar una menor frecuencia de casos de riesgo de hiperestimulación ovárica en las pacientes del grupo de acupuntura real [2.9 (IC95%: 0.0-8.5)], con respecto al grupo de acupuntura placebo [7.7 (IC 95%: 0.0–18.0) y al grupo control [5.3 (IC95%: 0.0–12.4)].

La misma tendencia pudo ser observada en la calidad de los embriones obtenidos. Las pacientes del grupo de acupuntura real presentaron un tanto por ciento superior de transferencias dobles con embriones de calidad AA [5.7 (IC 95%: 0.0–13.4)], que el grupo placebo [3.8 (IC 95%: 0.0–10.9)] y el grupo control [2.6 (IC 95%: 0.0– .7)]. Así como el grupo de acupuntura presentó un tanto por ciento superior de transferencias dobles con embriones de calidad AB [14.3 (IC 95%: 2.7–25.9)], que el grupo placebo [3.8 (IC 95%: 0.0–10.9)] y el grupo control [7.9 (IC 95%: 0.0–16.5)].

TABLA 24

Causas de cancelación en las pacientes con ovocitos $MII \leq 5$

Diagnóstico principal de la mujer	Grupo Control (%)	Grupo Acupuntura placebo (%)	Grupo Acupuntura real (%)	Valor P
Abandono	2.60 (0.00 -7.70)	3.80 (0.00 -11.20)	2.90 (0.00 -8.50)	NS
Exclusión	10.50 (0.80-20.30)	7.70 (0.00-18.00)	5.70 (0.00 -13.40)	NS
Fallo fecundación	0.00 (0.00 – 0.00)	3.80 (0.00 -11.20)	2.90 (0.00 -8.50)	NS
Fecundación anómala	2.60 (0.00 -7.70)	0.00 (0.00 – 0.00)	0.00 (0.00 – 0.00)	NS
Incumplimiento del protocolo	5.30 (0.00 -12.40)	3.80 (0.00-11.20)	2.90 (0.00-8.50)	NS
Riesgo de hiperestimulación	5.30 (0.00-12.40)	7.70 (0.00-18.00)	2.90 (0.00 -8.50)	NS

* Valor expresado: en % (intervalo de confianza 95%); NS: No significativo

TABLA 25 Reparto de la calidad embrionaria en las pacientes con ovocitos MII \leq 5

Clasificación ASEBIR	Grupo Control (%)	Grupo Acupuntura placebo (%)	Grupo Acupuntura real (%)	Valor P
A	2.60 (0.00 - 7.70)	7.70 (0.00 - 17.60)	5.70 (0.00 - 13.40)	NS
AA	2.60 (0.00 - 7.70)	3.80 (0.00 - 10.90)	5.70 (0.00 - 13.40)	NS
AB	7.90 (0.00 - 16.50)	3.80 (0.00 - 10.90)	14.30 (2.70 - 25.90)	NS
BB	21.10 (8.10 - 34.10)	26.90 (10.50 - 43.30)	17.10 (4.60 - 29.60)	NS
BC	10.50 (0.80 - 20.30)	23.10 (7.50 - 38.70)	14.30 (2.70 - 25.90)	NS
C	13.20 (2.40 - 24.00)	7.70 (0.00 - 17.60)	5.70 (0.00 - 13.40)	NS
CC	7.90 (0.00 - 16.50)	3.80 (0.00 - 10.90)	11.40 (0.90 - 21.90)	NS
D	2.60 (0.00 - 7.10)	0.00 (0.00 - 0.00)	0.00 (0.00 - 0.00)	NS
DC	2.60 (0.00 - 7.70)	3.80 (0.00 - 10.90)	8.60 (0.00 - 17.90)	NS

* Valor expresado: en % (intervalo de confianza 95%); NS: No significativo

6.2.3.5. Tasas de implantación, gestación clínica evolutiva y recién nacido vivo

Para estas variables también se realizó una evaluación mediante análisis de eficiencia biológica e intención de tratar. Aunque las diferencias halladas no fueron estadísticamente significativas, mediante ambos análisis, se pudo observar una tendencia, en el grupo de acupuntura real, a obtener una mayor tasa de implantación, de embarazo evolutivo y de recién nacido vivo que en el grupo de acupuntura placebo y control. Los datos expuestos se muestran en la tabla 26, 27 y 28.

TABLA 26 Tasa de implantación en las pacientes con ovocitos MII ≤ 5				
Tasa de Implantación	Grupo Control (%)	Grupo Acupuntura placebo (%)	Grupo Acupuntura real (%)	Valor P
Eficiencia biológica	25.93 (10.05 – 41.80)	25.00 (5.46 – 44.54)	29.63 (13.86 – 45.40)	NS
Intención de tratar	24.32 (11.52 – 37.13)	22.00 (6.15 – 37.85)	30.30 (15.64 – 44.96)	NS

* Valor expresado: en % (intervalo de confianza 95%); NS: No significativo

TABLA 27 Tasa de gestación clínica evolutiva en las pacientes con ovocitos MII \leq 5

Tasa de Gestación	Grupo Control (%)	Grupo Acupuntura placebo (%)	Grupo Acupuntura real (%)	Valor P
Eficiencia biológica	35.70 (18.00 – 53.50)	36.80 (15.10 – 58.50)	44.80 (26.70 – 62.90)	NS
Intención de tratar	34.20 (19.10 – 49.30)	30.80 (13.10 – 48.60)	42.90 (26.50 – 59.30)	NS

* Valor expresado: en % (intervalo de confianza 95%); NS: No significativo

TABLA 28 Tasa de partos recién nacido vivo en las pacientes con ovocitos MII \leq 5

Tasa de Partos/RNV	Grupo Control (%)	Grupo Acupuntura placebo (%)	Grupo Acupuntura real (%)	Valor P
Eficiencia biológica	25.00 (9.00 – 41.00)	31.60 (10.70 – 52.50)	44.80 (26.70 – 62.90)	NS
Intención de tratar	23.70 (10.20 – 37.20)	26.90 (9.90 – 44.00)	42.90 (26.50 – 59.30)	NS

* Valor expresado: en % (intervalo de confianza 95%); NS: No significativo

7. DISCUSIÓN

Los resultados del estudio han demostrado que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos control, acupuntura placebo y acupuntura real. No ha podido demostrarse, por tanto, el enunciado de la hipótesis inicial que aboga por un beneficio en las tasas de implantación, embarazo clínico evolutivo y recién nacido vivo, así como una reducción de la tasa de abortos espontáneos al administrar acupuntura coadyuvante en los ciclos de FIV e ICSI.

Tampoco ha sido evidenciada una reducción significativa de los niveles de estrés en el grupo de acupuntura real.

Al ser el número de abortos espontáneos reducido, no se pudo sacar conclusiones sobre el efecto de haber administrado acupuntura o no, en las pacientes sometidas a tratamientos de FIV e ICSI.

A pesar de no existir diferencias estadísticamente significativas, en el grupo de pacientes que recibió acupuntura real, se observó una tendencia a presentar:

- Una mayor reducción de los niveles de estrés.
- Mayores tasas de implantación en el análisis de intención de tratar.
- Una menor incidencia de hiperestimulaciones ováricas.
- Mejores transferencias, por presentar un mayor porcentaje de transferencias dobles de embriones de buena calidad (AA y AB, según clasificación ASEBIR).
- Mayor vascularización, por presentar menores índices de resistencia y pulsatilidad de las arterias uterinas.

Las pacientes con peor pronóstico reproductivo (edad materna) fueron aparentemente las más beneficiadas por el tratamiento adyuvante de la acupuntura real. Éstas presentaron una tendencia positiva a obtener mejores resultados en cuanto a las tasas de implantación, embarazo evolutivo y recién nacido vivo, tanto en el análisis de eficiencia biológica como en el de intención de tratar. Este subgrupo de pacientes, también presentó una menor frecuencia de hiperestimulaciones ováricas y un mayor porcentaje de transferencias dobles con embriones AA y AB (según clasificación ASEBIR).

– **Hipótesis y Objetivos del estudio Acupuntura & FIV** –

Paulus y cols. (2002) partiendo de la base de que un incremento del flujo arterial uterino podía suponer un beneficio para las pacientes que se sometían a los tratamientos de reproducción asistida, fueron los primeros en incluir la acupuntura como tratamiento adyuvante en los tratamientos de reproducción asistida.

Desde entonces, múltiples investigaciones se han publicado sobre infertilidad y acupuntura. Ello ha dado lugar a numerosas hipótesis sobre los mecanismos de acción de la misma. Se ha atribuido a la acupuntura diversas acciones como el incremento del flujo sanguíneo uterino y ovárico (Stener-Victorin y cols. 1996; Hung y cols. 2008), la acción inhibitoria del sistema simpático central (Anderson y cols. 2007) y la reducción del estrés en las pacientes que se someten a los tratamientos de fecundación in vitro (Grant y cols. 2014).

La acupuntura, es una medicina energética que incluye muchas formas de manipulación del *Qi* o energía, entendidas como una manipulación del *Yin* y el *Yang*. Este par de opuestos complementarios forma parte de los procesos de la vida. Un desequilibrio de ambos, permite que la enfermedad se instale en el cuerpo (Mayor & Micozzi 2011). La acupuntura actúa, por tanto, en el cuerpo humano a nivel biofísico generando modificaciones de las frecuencias-ondas del biocampo electromagnético. Estos cambios efectuados a nivel de la energía de nuestro cuerpo energético se traducirán en modificaciones bioquímicas a nivel de nuestro cuerpo físico (Cobos 2013; Bai y cols. 2010; Qin y cols. 2011).

Cabe destacar que el principal mecanismo de acción de la acupuntura en el cuerpo humano es regulador. Cuando se establece una patología, actúa reequilibrando, al eliminar los excesos energéticos y tonificar las insuficiencias energéticas. Por ello, para referirse a los efectos de la acupuntura sobre la infertilidad, otros autores informan del efecto regulador de la acupuntura sobre el eje hipotálamo–hipófiso–ovárico y de los niveles de FSH, LH y E2 (Chang y cols. 2002); así como de una acción reguladora del sistema nervioso periférico que beneficiará al flujo sanguíneo uterino, ovárico y endometrial (Guo y cols. 2011).

Sobre la base de lo expuesto y con la intención de valorar cómo la acupuntura podría ayudar a las pacientes que se someten a los tratamientos de reproducción asistida, se estableció como objetivo principal de nuestro estudio cuantificar los efectos de la acupuntura sobre las tasas de implantación, embarazo evolutivo y recién nacido vivo mediante un análisis de eficiencia biológica y de intención de tratar por grupos.

Se trata del primer estudio de acupuntura y FIV-ICSI en el que los resultados se interpretan en función de los dos tipos de análisis. El objetivo secundario fue la valoración del estrés y de la vascularización uterina y ovárica, analizada mediante una comparación intrasujeto y entre grupos.

– Metodología del estudio Acupuntura & FIV –

• Población homogénea

Tal como muestran los resultados, nuestra investigación partió de una población homogénea. No han sido halladas diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las variables clínicas de las pacientes, los diagnósticos principales de la mujer y del hombre, las características del ciclo de estimulación ovárica controlada, las causas de cancelación y las características de la calidad de los embriones obtenidos.

La homogeneidad en la población de nuestro estudio también vino determinada por el requisito de inclusión de, únicamente, pacientes que recibían su primer ciclo FIV-ICSI, dado que, incluir mujeres con ciclos FIV-ICSI previos, introduciría un sesgo tanto en las expectativas y niveles de ansiedad-estrés como en los resultados de las técnicas. De hecho, la mayoría de estudios defiende esta decisión (So y cols. 2009; Andersen y cols. 2010; Moy y cols. 2011; Zhang y cols. 2011; Isoyama y cols. 2013; Pastuszek y cols. 2013).

•Protocolo de intervención grupo acupuntura placebo

La inexistencia de un placebo inerte complica la interpretación de los resultados que se obtienen en las investigaciones de acupuntura e infertilidad. No hay consenso respecto a un placebo adecuado. Muchos han sido los métodos placebo que se han utilizado

En nuestro estudio se utilizó el método placebo validado en un estudio preliminar. Además, se escogió como puntos del protocolo del tratamiento, en el grupo de acupuntura placebo, puntos aleatorios elegidos por una persona sin formación en medicina tradicional china.

Otros estudios han utilizado la aguja Streitberger en puntos no identificados como puntos acupunturales (Smith y cols. 2006) o en puntos acupunturales (So y cols. 2009; Andersen y cols. 2010). Otro método placebo empleado ha sido el uso de agujas reales aplicadas en puntos no indicados en medicina tradicional china para el tratamiento de la infertilidad y buscándose, además, la sensación de *deqi* (Dieterle y cols. 2006) o puntos fuera de los meridianos (Moy y cols. 2011). También ha sido utilizada la electroacupuntura, aunque aplicada a una frecuencia mucho menor, sobre los mismos puntos elegidos que para el tratamiento de acupuntura real (Zhang y cols. 2011). Por último, la punción superficial con una aguja de acupuntura real en puntos no identificados como puntos de acupuntura ha sido otro de los métodos utilizado (Isoyama y cols. 2013).

Para investigadores interesados en dilucidar los efectos de la acupuntura elegir un método placebo inerte parece casi imposible. Por una parte, los puntos de tratamiento elegidos, independientemente de que presenten función acupuntural conocida o no, presentan conductancia (Leung y cols. 2006) y, al ser estimulados, desencadenan una respuesta neuronal (Bai y cols. 2010). Por otro lado, los métodos placebo en sí tampoco están ausentes de la sensación de *deqi*, lo que les convierte en otra forma de acupuntura. Esto se debe a que esta sensación de *deqi* desencadenará desactivaciones significativas y activaciones no significativas en la estructura límbico-subcortical (Lundeberg y cols. 2008; Asghar y cols. 2010).

Revisando la literatura científica, los métodos placebo más activos que se han utilizado fueron los de Dieterle y cols. (2006), que emplearon agujas reales y buscaron mediante manipulación de las mismas la sensación de *deqi*, y los métodos placebo que emplearon agujas de acupuntura reales y atravesaron la piel (Moy y cols. 2011; Zhang y cols. 2011; Isoyama y cols. 2013). Los estudios que utilizaron la aguja Streitberger (So y cols. 2009; Andersen y cols. 2010), al igual que el método placebo empleado en esta investigación, son menos activos y, por tanto, más adecuados por tratarse de métodos no invasivos.

Al analizar los resultados del método placebo utilizado en este estudio y compararlo con otros estudios de validación de aguja placebo, se observó que:

Para la sensación de pinchazo, en el grupo de acupuntura placebo, sólo 8 personas (11%) no sintieron la sensación de pinchazo. En el Grupo 1 (Real-Placebo, se pinchó con la aguja real en primer lugar), se observó que la sensación de pinchazo fue mayor cuando se aplicó la aguja placebo que en el grupo 0 (Placebo-Real, donde el orden establecido fue inverso).

La sensación de dolor obtuvo una puntuación en general baja. Con una diferencia de 8,90 puntos (SD=12,42) (IC-95% 5,94-11,86), la aguja real se mostró levemente más dolorosa que la placebo. La leve diferencia en la EVA hacía improbable una diferenciación del dolor percibido entre la aplicación de la aguja real y el método placebo. Las oscilaciones intrasujeto se atribuyeron a la percepción subjetiva del dolor de cada sujeto.

En definitiva, el método placebo produjo una leve sensación de pinchazo y dolor lo suficientemente creíble como para sentir un verdadero pinchazo, aún habiéndose comparado con el previo pinchazo de la aguja real. Este hallazgo fue confirmado en nuestra posterior investigación Acupuntura & FIV siendo que ninguna de las pacientes, que recibió acupuntura placebo, cuestionó que no se le estuviera haciendo acupuntura.

Para la validación del método placebo, se utilizó el mismo protocolo de validación que para la aguja Streitberger. Al comparar los resultados del estudio de validación del placebo con los de otros métodos placebo, se evidenció que se trataba de un método placebo igual de adecuado que los hasta ahora comercializados.

En el estudio de validación de la aguja Streitberger, cuando se utilizó en primer lugar la aguja real y, posteriormente, la aguja placebo, se sintió el pinchazo de la aguja placebo con menor frecuencia que en el estudio de nuestro placebo, lo cual le resta poder de simulación a este placebo (Streitberger & Kleinhenz 1998).

El estudio de validación de la aguja placebo Park, como prueba de validez del método, sólo incluyó la valoración de la diferencia entre las expectativas del sujeto y la experiencia real de acupuntura. Además de ello, se trató de confirmar su validez mediante un estudio aleatorizado controlado de pacientes con accidente cerebro-vascular, lo cual reduce la fiabilidad del mismo (Park y cols. 2000).

En relación al método placebo de Takakura, los resultados obtenidos en su estudio de validación también lo hacen cuestionable (Takakura & Yajima 2007). En la tabla 29, se muestra una comparativa de la sensación de pinchazo y dolor entre los distintos métodos placebo actualmente existentes.

TABLA 29	Siente pinchazo aguja placebo	Siente pinchazo aguja acupuntura	Dolor aguja placebo	Dolor aguja acupuntura
Método placebo descrito 2010-2011	71%	83%	5,2	14,1
Aguja Streitberger 1998-1999	78%	90%	8.86	13,4
Aguja Park 2002	*	*	*	*
Aguja Takakura 2007	41.7 %	80%	*	*

El placebo utilizado en este estudio presentó una sensación de *deqi* del 6%, por lo que, a pesar de no existir diferencias estadísticamente significativas entre la sensación de *deqi* experimentada por la acupuntura real y la acupuntura placebo ($p=0,811$), tal y como se explicaba anteriormente, no se trata de un placebo totalmente inactivo. En la tabla 30, se detalla una comparativa de la sensación de *deqi* entre los distintos métodos placebo actualmente existentes.

TABLA 30	Deqi experimentado el Placebo	Deqi experimentado con aguja real
Método placebo descrito 2010-2011	6%	20%
Aguja Streitberger 1998-1999	21%	56%
Aguja Park 2002	10%	36%
Aguja Takakura 2007	33%	80%

La sensación de *deqi* generada por el método placebo empleado en este estudio, es la menor comparada con el resto de métodos.

Posiblemente, se deba a que, a diferencia de los dispositivos de Streitberger, Park y Takakura, el placebo empleado presenta una superficie mínima de contacto con la piel, ejerciendo sobre esta una presión mínima, no continuada en el tiempo.

Así mismo, las manipulaciones de la aguja, que se emplearon en el estudio de Streitberger, Park y Takakura, aumentaron tanto la sensación de *deqi* en el método placebo como en la aguja real. Estas manipulaciones en medicina tradicional china se realizan esencialmente con la intención de buscar el *deqi*, por lo que el diseño del placebo de nuestro estudio no las permitía.

Otra cuestión es la forma en que se definió la sensación de *deqi* en los diferentes estudios. La valoración de la misma fue poco adecuada para esos métodos.

Streitberger y Takakura, dieron una definición bastante limitadora de la sensación de *deqi*, “sensación de dolor sordo y profundo”, que determinó al sujeto a asociar cualquier sensación dolorosa con el *deqi*.

En el estudio de Park, se utilizó un cuestionario que describía 25 sensaciones, mostrando una visión más amplia de la sensación de *deqi*. Aunque, también se determinó de igual modo la experiencia del sujeto.

En el estudio del método placebo de esta investigación, se incluyó un cuestionario donde se animaba al sujeto a describir cualquier sensación notada, que fuera diferente a las enumeradas. Nuestro propósito fue que los participantes comunicaran, libremente, las distintas sensaciones experimentadas.

Otra limitación, atribuible a los dispositivos de Streitberger, Park y Takakura, es su inexactitud en la localización de los puntos, consecuencia directa del diseño de los dispositivos en sí mismos.

•Protocolo de intervención grupo acupuntura real**◦ Tratamiento con protocolo fijo de puntos de acupuntura**

El protocolo de los puntos de acupuntura elegidos para el tratamiento fue fijo, con el fin de que todas las pacientes recibieran la misma intervención adyuvante, y así poder sacar conclusiones al comparar los grupos.

◦ Acciones terapéuticas de los protocolos

El protocolo de puntos de este estudio reúne diversas acciones terapéuticas: tonificar el *Yin* y la sangre, desbloquear el *Qi*, movilizar *Qi* en la zona de útero, calmar el *Shen* y las emociones, tonificar el útero y los canales *Ren* y *Chong* y promover la fertilidad. También se utilizó el punto DU20, con el fin de dirigir la energía en dirección ascendente para calmar la mente, además de favorecer el anclaje del embrión al endometrio.

Debido a que la medicina tradicional china considera que la base de la mujer es la sangre y a que tanto la fisiología femenina como la reproducción se encuentran fundamentalmente influenciadas por la energía de riñón, se decidió elegir un protocolo de puntos fijos que englobara este tipo de acciones terapéuticas.

El protocolo de Paulus y cols. (2002), uno de los protocolos que ha presentado mayor reproducibilidad en investigaciones posteriores (Andersen y cols. 2010; So y cols. 2009), presenta acciones terapéuticas que coinciden con las de este estudio por tonificar el *Yin* y la sangre, desbloquear *Qi* y calmar la mente, así como incluir también el punto Du20, después de la transferencia embrionaria.

Algunos estudios también utilizaron el protocolo de puntos fijos de Paulus, introduciendo algunas variaciones en los puntos (Craig y cols. 2007; Smith y cols. 2006; Dieterle y cols. 2006; Westergaard y cols. 2006; Moy y cols. 2011).

Recientemente, algunos trabajos han diseñado sus propios protocolos (Pastuszek y cols. 2013; Zhang y cols. 2011; Isoyama y cols. 2013). Todos ellos presentaron acciones similares a las del protocolo de Paulus y cols. (2002), así como, al de nuestra investigación. Únicamente Isoyama y cols. (2013) utilizaron un protocolo propio de puntos de acupuntura además de la técnica de moxibustión. Este protocolo presentó dos nuevas acciones ausentes en el resto de protocolos: tonificar el Yang, por el empleo de la moxibustión, y eliminar humedad, por incluir el punto E40.

◦ **Ausencia o presencia de puntos de acupuntura en el protocolo, contraindicados después de la transferencia embrionaria**

Es básico y fundamental evitar puntos que provoquen contracciones uterinas o movimientos de descenso en los protocolos de tratamiento empleados después de la transferencia embrionaria.

Este estudio es el único que presentó un protocolo fijo de puntos después de la transferencia, en el que sólo se incluyen puntos situados en la zona de cabeza, con acción calmante y acción ascendente del *Yang*, para favorecer el anclaje del embrión al endometrio.

No obstante, todos los estudios que utilizaron el protocolo de Paulus y cols. (2002), en el protocolo de puntos posterior a la transferencia embrionaria, incluyeron el punto IG4 o la pareja de puntos IG4-B6 (Andersen y cols. 2010; So y cols. 2009; Dieterle y cols. 2006; Smith y cols. 2006; Craig y cols. 2007; Moy y cols. 2011). Estos están contraindicados por inducir un movimiento descendente, abrir el cérvix, incrementar las contracciones y estimular el descenso del niño. Tales puntos se utilizan habitualmente en clínica para provocar el parto y para potenciar la expulsión de todo el contenido uterino en los abortos (Lyttleton 2004).

Otros trabajos describen la utilización del punto REN3, después de la transferencia, (Westergaard y cols. 2006) el cual estaría contraindicado por estar situado en la zona abdominal (Lyttleton 2004). También se hizo servir el punto R13, después de la transferencia embrionaria, (Isoyama y cols. 2013) estando contraindicado por ser un punto del canal *Chong* situado en la zona abdominal (Lyttleton 2004).

◦ **Número de sesiones administradas**

Restablecer el equilibrio en el cuerpo humano, mediante la acupuntura, exige un número mínimo de tratamientos o sesiones. La acupuntura presenta un efecto acumulativo resolviéndose la patología tratada cuando desaparece la sintomatología que viene asociada al síndrome diagnosticado en la paciente.

A excepción del estudio de Stener-Victorin, cuyo tratamiento supuso un total de ocho sesiones de electroacupuntura, este estudio fue el que ha incluido un mayor número de sesiones de tratamiento, en total cinco. Esto le confiere un mayor rigor en comparación con otras investigaciones. Los diseños de otros estudios realizados presentan un total de cuatro sesiones (Isoyama y cols. 2013), tres sesiones (Westergaard y cols. 2006; Smith y cols. 2009; Pastuszek y cols. 2013), o lo que es más frecuente, tan sólo dos sesiones en el día de la transferencia embrionaria (Paulus y cols. 2002; Dieterle y cols. 2006; Craig y cols. 2007; So y cols. 2009; Andersen y cols. 2010; Moy y cols. 2011).

Al comparar las tasas de embarazo evolutivo de nuestro estudio con dos estudios que utilizaron un método placebo no invasivo, además del protocolo de Paulus (una sesión antes y otra después de la transferencia embrionaria), se puede observar que, en el grupo de acupuntura real, presentaron tasas de embarazo evolutivo del 27%, mediante análisis de intención de tratar (Andersen y cols. 2010), y del 31.9% mediante análisis de eficiencia biológica (So y cols. 2009). Sin embargo, esta investigación que incluyó cinco sesiones de tratamiento de acupuntura real presentó una tasa de embarazo evolutivo del 44.6%, para el análisis de eficiencia biológica, y del 37.9%, para el análisis de intención de tratar.

Del mismo modo, el estudio de Pastuszek y cols. (2013), que incluyó dos grupos de intervención administrando dos y cuatro sesiones de acupuntura real, mediante análisis de eficiencia biológica, presentó una tasa de embarazo clínico en el grupo control de no intervención del 35.2%, y en el grupo de intervención, de dos sesiones de acupuntura real, de un 38.7%, siendo el grupo de intervención de cuatro sesiones el que obtuvo una mayor tasa, un 44.6%.

Al analizar todos estos resultados se puede observar que la efectividad de la acupuntura es dosis dependiente. Esta conclusión también es avalada por Cridennda y cols. (2005)

◦ **Manipulación de las aguja**

La sensación del *deqi* es aquella que se experimenta por el paciente cuando la aguja se inserta a cierta profundidad. En medicina tradicional china se puede buscar el *deqi*, mediante manipulación de la aguja, o esperar el *deqi*. Como el placebo empleado en esta investigación no nos permitía reproducir las manipulaciones de rotación de la búsqueda del *deqi*, se decidió no realizar manipulaciones ni con la aguja placebo ni con la aguja real y esperar el *deqi* en el caso del tratamiento con acupuntura real.

En todas las investigaciones se realizaron rotaciones con la aguja para buscar el *deqi*, excepto en la investigación de Moy y cols. (2011) en cuya publicación este dato no aparece reflejado. En la presente investigación se esperó el *deqi*.

–Resultados de la investigación Acupuntura & FIV–

• **Tasa de implantación, Tasa de gestación y Tasa de recién nacido vivo**

En el presente estudio, al realizar un análisis de eficiencia biológica de las tasas de implantación, gestación y de recién nacido vivo, se observó que el grupo de acupuntura placebo presentó tasas mayores que el grupo de acupuntura real. El grupo de acupuntura real obtuvo una tasa de embarazo evolutivo del 44.6% y el grupo de acupuntura placebo del 50.7%. Estos resultados se encuentran en línea con los resultados que obtuvieron So y cols. (2009) para la tasa de embarazo evolutivo, al obtener una tasa del 40.5% en el grupo de acupuntura placebo y del 31.9% en el grupo de acupuntura real.

Cuando los datos de éste fueron analizados por intención de tratar, las tasas de implantación, gestación y de recién nacido vivo fueron mayores en el grupo de acupuntura real que en el grupo de acupuntura placebo. La tasa de gestación evolutiva fue del 37.9 % en el grupo de acupuntura real y del 36.8 % en el grupo de acupuntura placebo.

De igual forma en el estudio de Smith y cols. (2009), la tasa de embarazo evolutivo en el grupo de acupuntura real fue del 28% y en el grupo placebo del 18%. Estos resultados no fueron superponibles a los obtenidos en el estudio de Andersen y cols. (2010), siendo que efectuando el mismo tipo de análisis, presentó una tasa de embarazo evolutivo del 27% en el grupo de acupuntura real y del 32% en el grupo de acupuntura placebo.

Resulta difícil explicar el motivo por el que, cuando se realiza un análisis de eficiencia biológica en los estudios de acupuntura y FIV-ICSI, los valores son superiores para el grupo de acupuntura placebo. Tan sólo se puede argumentar que los placebos utilizados, aunque no fueron invasivos, no dejaron de ser activos, pudiéndose considerar otra forma de acupuntura, que generaba una sensación de dolor menor al de la acupuntura real.

Las tasas de implantación, embarazo evolutivo y recién nacido vivo obtenidas, podría estar relacionado con el número de dosis de acupuntura administradas. Cuando en el estudio de Stener-Victorin y cols. (1996), se administraron ocho sesiones de electroacupuntura, se encontraron diferencias significativas en la reducción del índice de pulsatilidad de la arteria uterina ($p=0.0001$)

De igual modo, existe una estrecha relación entre encontrar diferencias estadísticamente significativas y administrar un tratamiento adecuado para la diferenciación de síndromes de la paciente o utilizar un tratamiento con un número más amplio de acciones terapéuticas, tal como hizo Isoyama y cols. (2013). Por lo que a pesar de utilizar un placebo inadecuado y administrar cuatro sesiones de acupuntura, hallaron diferencias estadísticamente significativas en relación al embarazo clínico ($p=0.0327$) y bioquímico ($p=0.0169$).

En nuestra investigación las tasas de implantación, embarazo evolutivo y recién nacido vivo, así como los valores medios de cortisol, prolactina y los niveles de ansiedad-estado y depresión podrían haberse visto afectados del mismo modo.

Después de todo lo expuesto, coincidiendo con Anderson & Rosental (2012), parece lógico concluir que el éxito del tratamiento de acupuntura, administrado en los estudios de investigación de acupuntura y FIV-ICSI, dependerá primordialmente de recibir un tratamiento adecuado, en función de la diferenciación de síndromes de la paciente, así como de un número de dosis suficientes.

La tendencia de nuestro estudio a presentar un menor número de casos de hiperestimulación ovárica concuerda con los resultados hallados por el estudio de Hong y cols. (2014). Del mismo modo que la tendencia a obtener un mayor porcentaje de transferencias dobles con embriones de buena calidad coincide con el hallazgo de Li y cols. (2015) por encontrar también diferencias significativas ($p < 0.05$) en la calidad de los embriones transferidos. La tendencia a presentar menores índices de resistencia y pulsatilidad se superpone con los datos expuestos por Stener-Victorin y cols. (1996), así como Magarelli y cols. (2004).

•Subgrupo de pacientes de peor pronóstico reproductivo con un número de ovocitos en estadio madurativo MII ≤ 5

En las pacientes de este estudio que presentaron un peor pronóstico reproductivo, existe una tendencia positiva a obtener mejores tasas de implantación, embarazo evolutivo y recién nacido vivo en el grupo de acupuntura real. Estos hallazgos coinciden con los resultados del estudio de Pastuszek y cols. (2013), que tras realizar un análisis por subgrupos, en las mujeres con un rango de edad entre 30-35 años y un nivel medio de AMH de 1.5-4.0 ng/ml, se detectó, en el grupo de acupuntura, mayores tasas de embarazo clínico aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. También el estudio de Magarelli demostró que la acupuntura ayudaba significativamente a las pacientes con peor pronóstico (FSH elevada), aumentando la tasa de embarazo ($p < 0.01$) (Magarelli 2004).

Estas pacientes se vieron beneficiadas por presentar un patrón de infertilidad de tipo insuficiencia relacionada con la insuficiencia de *Yin* y de sangre. Estas son dos de las acciones principales del protocolo diseñado para este estudio. Las mismas acciones terapéuticas presentó el tratamiento que utilizaron Pastuszek y cols. (2013) en su estudio.

Por tanto, resulta de interés la tendencia que muestran las pacientes de peor pronóstico. Sin embargo, no podemos afirmarlo rotundamente ya que el tamaño de la muestra de nuestro estudio no fue calculado para este propósito.

– Futuras direcciones de las investigaciones en Acupuntura &FIV –

Proponemos para el desarrollo de futuras investigaciones que se incluya en sus diseños placebos adecuados, un número de sesiones igual o superior a ocho y un tratamiento en función de la diferenciación de síndromes de la paciente o valorar la opción alternativa de usar un tratamiento con un espectro de acciones más amplio.

8. CONCLUSIÓN

Conclusiones para el Estudio preliminar: Método Placebo

- 1- El método placebo descrito es válido para su utilización en estudios de investigación que pretendan valorar los efectos de la acupuntura.
- 2- Al presentar un contacto con la piel menor, tanto en superficie como en tiempo, que el resto de métodos placebo anteriormente descritos, lo convierte en el placebo menos activo de todos, desde un punto de vista científico-neurológico.
- 3- El placebo validado es un método seguro y más sencillo de administrar que los anteriormente descritos, pudiéndose aplicar en cualquier zona del cuerpo sin necesidad de rasurar, y resultando ser más económico.

Conclusiones para el Estudio de investigación: Acupuntura & FIV

- 1- No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de acupuntura real y los otros grupos para las tasas de implantación, embarazo clínico evolutivo y recién nacido vivo.
- 2- No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas relativas al estrés para el grupo de acupuntura real.
- 3- No se pudo informar del efecto de la acupuntura real sobre la tasa de aborto espontáneo por su reducido número de casos.
- 4- El grupo de acupuntura real mostró una tendencia a presentar una menor frecuencia de hiperestimulaciones ováricas, un mayor porcentaje de transferencias dobles con embriones de buena calidad (AA y AB según clasificación ASEBIR), una mayor vascularización uterina, menor ansiedad-estrés y depresión.
- 5- Las pacientes con peor pronóstico reproductivo por su baja respuesta ovárica fueron, aparentemente, las más beneficiadas por el tratamiento adyuvante de la acupuntura real.

9. BIBLIOGRAFÍA

- Andersen, D., Løssl, K., Andersen, N.A., Fürbringer, J., Bach, H., Simonsen, J., Larsen, C.L. (2010). *Acupuncture on the day of embryo transfer: a randomized controlled trial of 635 patients*. *ReproductiveBioMedicine*. 21 (3), 366-372.
- Anderson, B.J., Haimovici, F., Ginsburg, E.S., Schust, D.J., Wayne, P.M. (2007). *In vitro fertilization and acupuncture: clinical efficacy and mechanistic basis*. *Alternative therapies*. 13 (3).
- Anderson, B., Rosenthal, L. (2013). *Acupuncture and In vitro fertilization: Critique of evidence and application to clinical practice*. *Complementary therapies in clinical practice*. 19 ,1-5.
- Asghar, A.U., Green, G., Lythgoe, M.F., Lewith, G., MacPerson, H.(2010). *Acupuncture needling sensation: the neural correlates of deqi using fMRI*. *Brain Res*. 1315, 111-118.
- Bai, L., Tian, J., Zhong, C., Xue, T., You, Y., Liu, Z., Chen, P., Gong, Q., Ai, L., Qin, W., Dai, J., Liu, Y. (2010). *Acupuncture modulates temporal neural responses in wide brain networks: evidence from fMRI study*. *Mol Pain*. 6, 73.
- Balk, J., Catov, J., Horn, B., Gecsi, K., Wakim, A. (2010). *The relationship between perceived stress, acupuncture, and pregnancy rates among IVF patients: A pilot study*. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. 16 (3), 154-157.
- Benson, M., ElKind-Hirsch, K., Theall, A., Fong, K., Hogan, R., Scott, R. (2006). *Impact of the acupuncture before and after embryo transfer on the outcome of in vitro fertilization cycles: a prospective single blind randomised study*. *Fertil Steril*. 86 (2), 135.
- Chang, R., Chung, P.H., Rosenwaks, Z. (2002). *Role of acupuncture in the treatment of female infertility*. *Fertility and Sterility- Elsevier*. 78 (6), 1149 – 1153.
- Cheong, Y.C., Dix, S, Hung Yu Ng, E., Ledger, W.L., Farquhar, C. (2013). *Acupuncture and assisted reproductive technology*. *Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group*.
- Cobos, R. (2013). *Acupuntura, electroacupuntura, moxibustión y técnicas relacionadas en el tratamiento del dolor*. *Revista Sociedad Española del Dolor*. 20 (5), 263 – 277.
- Craig ,L.B., Rubin, L.E., Peck, J.D., Anderson, M., Marshall, L.A., Soules, M.R. (2007). *Acupuncture performed before and after embryo transfer: a randomized controlled trial*. *The Journal of Reproductive Medicine*. 59(5-6), 313 - 320.
- Criddenda, D., Magarelli, P., Cohen, M. (2005) *Acupuncture and in vitro fertilization: does the number of treatments impact reproductive outcomes? .Society for Acupuncture Research*.
- Deadman, P. and Al-Khafaji, M. (2000). *A Manual of acupuncture*. *Journal of Chinese Medicine Publications*.
- Delgado, M., Llorca, J., Doménech-Massons, J.M. (2008). *Estudios Experimentales*. Ediciones Signo, Barcelona
- Dieterle, S., Gao, Ying., Hatzmann, W., Neuer, A. (2006). *Effect of acupuncture on the outcome of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a randomized, prospective, controlled clinical study*. *Fertility and Sterility*. 85 (5), 1347-1351.

- Domar, A.D., Meshay, I., Kelliher, J., Alper, M., Powers, R.D. (2009). *The impact of acupuncture on in vitro fertilization outcome*. Fertility and Sterility. 91 (3).
- El-Toukhy, T., Sunkara, S.K., Khairy, M., Dyer, R., Khalaf, Y., Coomarasamy, A. (2008). A systematic review and meta-analysis of acupuncture in *in vitro* fertilisation. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 115 (10), 1203 – 1213.
- Fang, J., Jin, Z., Wang, Y., Li, K., Kong, J., Nixon, E.E., Zeng, Y., Ren, Y., Tong, H., Wang, Y., Wang, P., Hui, K.K. (2009). Hum Brain Mapp. 30(4):1196-206.
- Gallinelli, A., Roncaglia, R., Matteo, M., Ciaccio, I., Volpe, A., Facchinetti, F.(2001). *Immunological changes and stress are associated with different implantation rates in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer*.Fertil steril. 76, 85 -91.
- Gelbaya, T.A., Potdar, N., Jevé, Y.B., Nardo, L.G. (2014). *Definition and epidemiology of unexplained infertility*. Obstet Gynecol Surv. 69 (2), 109-15.
- Grant, L-E., Cochrane, S. (2014). *Acupuncture for the Mental and Emotional Health of Women Undergoing IVF Treatment: A Comprehensive Review*. Aust J Acupunct Chin Med. 9(1), 5 – 12.
- Guicheng, X. (2001). *Discussion of the menstrual cycle and the cycle-regulating treatment*. Journal of Chinese medicine. 67.
- Guo, J., Wang, L.N., Li, D.(2011). *Exploring the effects of Chinese medicine in improving uterine endometrial blood flow for increasing the successful rate of in vitro fertilization and embryo transfer*. Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao. 9 (12), 1301-6.
- Guyton, A., Hall, J. (2011). *Tratado de fisiología médica*. Elsevier España.
- Harlow, C., Fahy, U., Talbot, W., Wardle, P., Hull, M. (1996). *Stress and stress related hormones during and in-vitro fertilization treatment*. Hum Reprod . 11, 274- 279.
- Hong, Y.L., Tan, Y., Yin, Y.Y., Zou, Y.J., Guo, Y.H., Nie, X.W. (2014). *Effect of electro-acupuncture on clinical outcomes and ovarian hyperstimulation syndrome in in vitro fertilization and embryo transplantation*. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 34 (11). 1292 – 1296.
- Huang, D.M., Huang, G.Y., Lu, F.E., Stefan, D., Andreas, N., Robert, G. (2011). *Acupuncture for infertility: is it an effective therapy?*. Chin J Integr Med. 17(5), 386 -95.
- Hui, K.K., Marina, O., Claunch, J.D., Nixon, E.E., Fang, J., Liu, J., Li, M., Napadow, V., Vangel, M., Makris, N., Chan, S.T., Kwong, K.K., Rosen, B.R. (2009). *Acupuncture mobilizes the brain's default mode and its anti-correlated network in healthy subjects*. Brain Res. 1287, 84-103
- Hui, K.K., Marina, O., Liu, J., Rosen, B.R., Kwong, K.K. (2010). *Acupuncture, the limbic system, and the anticorrelated networks of the brain*. Auton Neurosci. 157(1-2), 81-90
- Hui, K.K., Nixon, E.E., Vangel, M.G., Liu, J., Marina, O., Napadow, V., Hodge, S.M., Rosen, B.R., Makaris, N., Kennedy, D.N. (2007). *Characterization of “deqi” response in acupuncture*. BMC Complement Altern Med. 7, 33.

- Humaidan, P., Sterner-Victorin, E. (2004). *Pain relief during oocyte retrieval with a new short duration electro-acupuncture technique-an alternative to conventional analgesic methods*. Hum Reprod .19, 1367-1372.
- Hung Yu Ng, E., So, W.S., Gao, J., Wong, Y.Y., Ho, P.C. (2008). *The role of acupuncture in the management of subfertility*. Fertility and Sterility. 90 (1), 1 – 13.
- Instituto de Investigaciones de Acupuntura y Moxibustión de la Academia de la MTC. (2004). *Fundamentos de acupuntura y moxibustión de China*. Ediciones en lenguas extranjeras.
- Isoyama , D., Guercio, L., Balthazar, M. , Lima, F. , Parente, C. (2013). *Influence of acupuncture on the outcomes of in vitro fertilisation when embryo implantation has failed: a prospective randomised controlled clinical trial*. Acupunct Med. 31, 157-161.
- Jose-Miller, A.B., Boyden, J.W. and Frey, K.A. (2007). *Infertility*. American Family Physician, 75 (6), 849 -856
- Kim, J., Shin, K.H., Na, C.S. (2000). *Effect of Acupuncture Treatment on Uterine Motility and Cyclooxygenase-2 Expression in Pregnant Rats*. Gynecol Obstet Invest.50 (4), 225-230.
- Klonoff-Cohen, H., chu, E., Natarajan, L., Sieber, W. (2001). *A prospective study of stress among women undergoing in vitro fertilization or gamete intrafallopian transfer*. Fertil Steril 76, 675 - 687.
- Kupka, M.S., Ferraretti, A.P., de Mouzon, J., Erb, K., D'Hooghe, T., Castilla, J.A., Calhaz-Jorge, C., De Geyter, C., Goossens, V. and The European IVF-monitoring (EIM) - Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). (2014). *Assisted reproductive technology in Europe, 2010: results generated from European registers by ESHRE*. Human Reproduction, 29 (10), 2099 –2113.
- Leung, A.Y., Parque, J., Schulteis, G., Duann, J.R., Yaksh, T. (2006). *The electrophysiology of de qi sensations*. J Altern Complement Med. 12 (8), 743 - 750.
- Li, A.H., Zhang, J.M., Xie, Y.K. (2004). *Human acupuncture points mapped in rats are associated with excitable muscle/skin-nerve complexes with enriched nerve endings*. Brain Res.. 1012(1-2), 154 -159.
- Li, J., Cui, W., Sun, W., Zhang, Q.Y., Guan, Q. (2015). *Effect of electro-acupuncture on the spindle and oocytes quality in patients with PCOS*. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 35 (3), 304 – 309.
- Liang, L. (2003). *Acupuncture & IVF increase IVF success by 40-60%*. Blue Poppy Press.
- Lundeberg, T., Lund, I., Näslund, J., Thomas, M. (2008). *The Emperors sham – wrong assumption that sham needling is sham*. Acupunct Med. 26 (4), 239 – 242.
- Lyttleton, J. (2004). *Treatment of infertility with Chinese Medicine*. Churchill Livingstone.
- Maciocia, G. (2011). *La psique en la medicina china*. Elsevier Masson.
- Maciocia, G. (2001). *Los fundamentos de la medicina china*. Anied Press.

- Maciocia, G. (2011). *Obstetrics and Gynecology in chinese medicine*. Churchill Livingstone -Elsevier.
- MacPherson, H., Green, G., Nevado, A., Lythgoe, M.F., Lewith, G., Devlin, R., Haselfoot, R., Asghar, A.U. (2008). *Brain imaging of acupuncture: comparing superficial with deep needling*. *Neurosci Lett*. 434 (1),144-9.
- Magarelli , P. C., Cohen, M., Criddenda, D. (2004). *Acupuncture and good prognosis IVF patients: synergy*. *Fertil Steril* 82, 80- 81.
- Magarelli P, Cohen M, Criddenda D. (2005). *Acupuncture: impact on pregnancy outcomes in IVF patients*. 12th World Congress on Human Reproduction, Venice, Italy.
- Magarelli P, Cohen M, Criddenda D. (2005). *Improvement of IVF outcomes by acupuncture: are egg and embryo qualities involved?* .*Fertil Steril*. 83, 9.
- Magarelli P, Criddenda D, Cohen M. (2006). *Proposed mechanism of action of acupuncture on IVF outcomes*. *Fertil Steril* . 86, 174- 175.
- Magarelli, P.C., Cridennda, D.K. (2004). *Acupuncture & IVF poor responders: a cure?*. *Fertility and Sterility* 81 (3), 20.
- Magarelli,P.C., Cridennda, D.K., Cohen, M. (2009). *Changes in serum cortisol and prolactin associated with acupuncture during controlled ovarian hyperstimulation in women undergoing in vitro fertilization–embryo transfer treatment*. *Fertility and Sterility*. 92 (6).
- Magarelli P, Criddenda D, Cohen M. (2007). *The demographics of acupuncture’s impact on IVF outcomes: infertility diagnosis and SART/CDC/age groups*. *Fertil Steril* . 87, 10- 11.
- Manheimer, E., Windt, D., Cheng, K., Stafford, K., Liu, J., Tierney, J., Lao, L., Berman, B. M., Langenberg, P., Bouter, L.M. (2013). *The effects of acupuncture on rates of clinical pregnancy among women undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis*. *Hum. Reprod*. 19 (6), 696 – 713.
- Manheimer, E. , Zhang,G. , Udoff, L., Haramati,H. , Langenberg, P., Berman,B.M., Bouter, L.M. (2008). *Effects of acupuncture on rates of pregnancy and live birth among women undergoing in vitro fertilisation: systematic review and meta-analysis*. *BMJ*. 336, 545.
- Mao, J.J., Farrar, J.T., Armstrong, K., Donahue, A., Ngo, J., Bwman, M.A. (2007). *De qi: Chinese acupuncture patients’ experiences and beliefs regarding acupuncture needling sensation – an exploratory survey*. *Acupunct Med*. 25 (4), 158 - 65.
- Mayor, D.F., Micozzi, M.S. (2011). *Energy Medicine East and West: a natural history of qi*. Churchill Livingstone – Elsevier.
- Moreno- Rosset, C., Aparicio, M.C., Ramirez-Uclés, I., Martín, D. (2011). *Estados emocionales y afectivos en infertilidad: Un estudio comparativo con personas fértiles*. *Behavioral Psychology / Psicología Conductual*. 19 (2), 683 – 703.

- Moy, I., Milad, M.P., Barnes, R., Confino, E., Kazer, R.R., Zhang, Z. (2011). *Randomized controlled trial: effects of acupuncture on pregnancy rates in women undergoing in vitro fertilization*. *Fertility and Sterility*. 95 (2), 583-587.
- Muñoz, D., Kirchner, T., Forn, M., Peñarrubia, J., Balasch, J. (2009). *Estresores vinculados a la infertilidad en parejas que inician un tratamiento de fecundación in vitro (FIV)*. *Anuario de psicología clínica y de la salud*. 5, 99- 105.
- Omura, Y. (1989). *Connections found between each meridian (heart, stomach, triple burner, etc) & organ representation area of corresponding internal organs in each side of the cerebral cortex; release of common neurotransmitters and hormones unique to each meridian and corresponding acupuncture point & internal organ after acupuncture, electrical stimulation, mechanical stimulation(including shiatsu), soft laser stimulation or Qi Gong*. *Acupunct Electrother Res*. 14(2),155 - 86.
- Omura, Y. (1987). *Meridian-like network of internal organs, corresponding to traditional Chinese 12 main meridians and their acupuncture points as detected by the "Bi-Digital O-Ring Test imaging method": search for the corresponding internal organ of western medicine for each meridian- Part I*. *Acupunct Electrother Res*. 12(1), 53 -70.
- Papp, P. (1998). *El proceso del cambio*. Buenos Aires - Paidós.
- Park, J., White, A., Stevinson, C., Ernst, E., James, M. (2002). *Validating a new non-penetrating sham acupuncture device: two randomised controlled trials*. *Acupunct Med*. 20, 168 – 174.
- Pastuszek, E., Liss, J., Kulwikowska, P., Wiśniewska, J., Łukaszuk, K. (2013). *Influence of acupuncture on pregnancy rates in women undergoing in vitro fertilization*. *Polish Annals of Medicine*. 20 (2), 117-123.
- Paulus, W.E., Zhang, M., Strehler, E., El-Danasouri, I. and Sterzik, K. (2002). *Influence of acupuncture on the pregnancy rate in patients who undergo assisted reproduction therapy*. *Fertility and Sterility*. 77(4), 721 -724.
- Paulus, E., Zhang, M., Strehler, E., Sterzik, K. (2003). *Motility of the endometrium after acupuncture treatment*. *Fertil Steril* . 80 (3), 131.
- Pilkington, K., Kirkwood, G., Rampes, H., Cummings, M., Richardson, J. (2007). *Acupuncture for anxiety and anxiety disorders – a systematic literature review*. *Acupuncture in medicine*. 25 (1-2), 1-10.
- Ping, L. (2006). *El gran libro de la medicina china. Manual práctico de diagnóstico y tratamiento con acupuntura*. Ediciones Martínez Roca.
- Qin, W., Bai, L., Dai, J., Liu, P., Dong, M., Liu, J., Sun, J., Yuan, K., Chen, P., Zhao, B., Gong, Q., Tian, J., Liu, Y.(2011). *The temporal-spatial encoding of acupuncture effects in the brain*. *Mol Pain*. 7,19.
- Remohí, J., Bellver, J., Domingo, J.,Boch, E., Pellicer, A. (2007). *Manual práctico de esterilidad y reproducción humana. Aspectos clínicos*. McGraw-Hill - Interamericana de España.
- Sans, T. (2010). *Su Wen. Canon de medicina del emperador Amarillo*. Dilema.

- Shen, X., Ding, G., Wei, J., Zhao, L., Zhou, Y., Deng, H., Lao, L. (2006). *An infrared radiation study of the biophysical characteristics of traditional moxibustion*. *Complementary Therapies in Medicine*. 14 (3), 213-219.
- Smeenk, J., Verhaak, C., Vingerhoets, A., Sweep, C., Merkus, J., Willemsen, S.(2005). *Stress and outcome success in IVF: the role of self-reports and endocrine variables*. *Hum Reprod*. 20, 991-996.
- Smith, C., Coyle, M., Norman, R.J. (2009). *Does Acupuncture Improve the Endometrium for Women Undergoing an Embryo Transfer: A Pilot Randomised Controlled Trial*. *Australian Journal of Acupuncture and Chinese Medicine*. 4 (1), 7-13.
- Smith, C., Coyle, C., Norman, R.J. (2006). *Influence of acupuncture stimulation on pregnancy rates for women undergoing embryo transfer*. *Fertility and Sterility*. 85 (5), 1352-1358.
- So, E.W.S., Ng, E.H.Y., Wong, Y.Y., Lau, E.Y.L., Yeung, W.S.B., Ho, P.C. (2009). *A randomized double blind comparison of real and placebo acupuncture in IVF treatment*. *Hum. Reprod*. 24 (2), 341 - 348.
- Sterner-Victorin, E. (2005). *The pain-relieving effect of electro-acupuncture and conventional medical analgesic methods during oocyte retrieval: a systematic review of randomized controlled trials*. *Human Reproduction*. 20 (2), 339 – 349.
- Stener-Victorin, E., Humaidan, P. (2006). *Use of acupuncture in female infertility and a summary of recent acupuncture studies related to embryo transfer*. *Acupuncture in Medicine*. 24(4), 157-163
- Stener-Victorin, E., Waldenstrom, U., Andersson, S.A., Wikland, M. (1996). *Reduction of blood flow impedance in the uterine arteries of infertile women with electro-acupuncture*. *Human Reproduction* .11 (6) ,1314-1317.
- Stener-Victorin, E., Waldenström, U., Nilsson, L., Wikland, M., Jansson, P. (1999). *A prospective randomised study of electroacupuncture versus alfentanil as anesthesia during oocyte aspiration in in-vitro fertilization*. *Hum Reprod* .14, 2480-2484.
- Stener-Victorin, E., Waldenström, U., Wikland, M., Nilsson, L., Hägglund, L., Lundeberg, T. (2003). *Electro-acupuncture as a peroperative analgesic method and its effects on implantation rate and neuropeptide Y concentrations in follicular fluid*. *Hum Reprod*. 18(7), 1454- 1460.
- Streitberger, K., Kleinhenz, J. (1998). *Introducing a placebo needle into acupuncture research*. *The Lancet*.; 352 (9125), 364-365.
- Takakura, N., Takayama, M., Kawase, A., Kaptchuk, T.J., Yajima, H. (2010). *Double blinding with a new placebo acupuncture needle: a further validation study*. *Acupunct Med*. 28 (3), 144 - 148.
- Takakura, N., Takayama, M., Kawase, A., Yajima, H. (2011). *Double blinding with a new placebo acupuncture needle: a validation study on participant blinding*. *Acupunct Med* .
- Takakura, N., Yajima, H.(2007). *A double-blind placebo needle for acupuncture research*. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 7, 31.

- Takakura N, Yajima H. (2008). *A placebo acupuncture needle with potential for double blinding – a validation study*. *Acupunct Med.* 26 (4), 224 - 230.
- Templeton, A. (1995). *Infertility-epidemiology, aetiology and effective management*. *Health Bull (Edinb)*.53 (5), 294 - 298.
- The Rotterdam ESHRE/ARM-sponsored PCOS consensus workshop group. *Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS)*. (2004). *Human Reprod.* 19, 41 – 47.
- Tresgueres, J., Castillo, C. (2010). *Fisiología humana*. McGraw-Hill
- Universidad de Medicina y Farmacología Chinas de Beijing. (2012). *Teorías básicas de la medicina tradicional china. El diagnóstico de la MTC*. Mandala ediciones.
- Veeck, L. L. (1986). *The morphologic estimation of mature oocytes and their preparation for insemination*. *En: In vitro Fertilization – Norfolk*. Baltimore: Williams and Wilkins. 81
- Westergaard, L.G., Mao, Q., Kroglund, M., Sandrini, S., Lenz, S., Grinsted, J. (2006). *Acupuncture on the day of embryo transfer significantly improves the reproductive outcome in infertile women: a prospective, randomized trial*. *Fertility and Sterility*. 85 (5), 1341-1346.
- Zheng, C. H., Huang, G. Y., Zhang, M.M., Wang, W. (2012). *Effects of acupuncture on pregnancy rates in women undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis*. *Fertility and Sterility*.97 (3), 599–611.
- Zhang, R., Feng, X-J., Guan, Q., Cui, W., Zheng, Y., Sun, W, Han, J-S. (2011). *Increase of success rate for women undergoing embryo transfer by transcutaneous electrical acupoint stimulation: a prospective randomized placebo-controlled study*. *Fertility and Sterility*. 96 (4), 912-916.

10. ANEXOS

Anexo I : Aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario y Politécnico La Fe



DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Don Serafín Rodríguez Capellán, Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Fe,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado en su sesión de fecha 22 de Junio de 2010, la propuesta del Promotor **Fundación para la Investigación hospital Universitario La Fe** para que se realice el ensayo clínico con producto sanitario titulado *“Aportación de técnicas de la medicina tradicional china para mejorar los resultados de los tratamientos de FIV: acupuntura en la transferencia embrionaria”*, con código del protocolo: **ACU2010**, versión 1, de fecha 5 de Mayo de 2010 y considera que:

El ensayo con producto sanitario se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 223/2004, de 6 de Febrero y las normas que lo desarrollan y su realización es pertinente.

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.

El seguro o la garantía financiera previstos son adecuados.

El procedimiento para obtener el consentimiento informado, incluyendo las hojas de información para el participante, *Versión 1.0 de fecha 5 de Mayo de 2010* y el plan de reclutamiento de sujetos previstos son adecuados, así como las compensaciones previstas para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

La capacidad del investigador y sus colaboradores y las instalaciones y medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Por lo que, este CEIC, **APRUEBA** la realización de dicho ensayo clínico.

Que en dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente (Real Decreto 223/2004) para que la decisión del citado CEIC sea válida.

Que el CEIC, tanto en su composición como en los PNT, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y que su composición actual es la siguiente:

Presidente:

Dr. Joaquín Montalar Salcedo. (Jefe de Servicio-Oncología Médica)

Vicepresidente - Farmacólogo Clínico:

Dr. Salvador Aliño Pellicer. (Catedrático Farmacólogo Clínico)

Secretario- Licenciado en Derecho:

D. Serafín Rodríguez Capellán. (Asesor jurídico)



RPNT-07-06-EC-6

Miembros:

- Dr. Melchor Hoyos García. (Gerente del Departamento de salud nº 7-La Fe)
 Dra. Adela Cañete Nieto. (Oncología Pediátrica)
 Dr. Vicente Martínez Molina. (Ginecología)
 Dr. Pablo Miranda Lloret. (Neurocirugía)
 Dr. Marino Blanes Juliá. (Unidad de Enfermedades Infecciosas)
 Dr. Jorge Pallarés Delgado de Molina. (Jefe de Sección-Anestesia y Reanimación)
 Dr. Antonio Salvador Sanz. (Jefe de Servicio-Cardiología)
 Dra. Sara Brugger Frigols. (Radiodiagnóstico)
 Dr. Juan José Vilchez Padilla. (Jefe de Servicio-Neurología)
 Dr. José Francisco Ibor Pica. (Médico de Atención Primaria)
 Dra. Remedios Clemente García. (Medicina Intensiva)
 Dr. Ramiro Jover Atienza. (Doctor en biología-Universidad de Valencia- Unidad de Bioquímica y Biología Molecular)
 Dra. M^a Luisa Martínez Triguero. (Análisis Clínicos)
 Dr. Juan B. Salom Sanvalero. (Unidad de Circulación Cerebral Experimental)
 Dr. José Vicente Cervera Zamora. (Hematología)
 Dr. José Luis Vicente Sánchez. (Jefe de sección-Unidad de Reanimación)
 Dr. Isidro Vitoria Miñana. (Pediatria)
 Dra. Belén Beltrán Niclós. (Medicina Digestiva)
 Dra. Inmaculada Calvo Penadés. (Reumatología Pediátrica)
 Dra. María Tordera Baviera. (Farmacéutica del Hospital)
 D^a. Elena Quintana Gallego. (Farmacéutica de Atención Primaria)
 D. Jesús Delgado Ochando. (Diplomado en Enfermería)
 D. Vicente Rosales Esteban. (Subdirector Económico)
 D. Carlos Tonda Cucarella. (Unión de Consumidores de la Comunidad Valenciana)

Lo que firmo en Valencia, a 22 de Junio de 2010



Fdo.: Serafín Rodríguez Capellán
 Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica

Anexo II: Hoja de información y consentimiento informado para las pacientes




HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Título del proyecto: Estudio comparativo, randomizado, ciego, del efecto de la acupuntura antes y después de la transferencia embrionaria frente al de la acupuntura placebo (agujas retráctiles) y frente a la no intervención pacientes estériles diagnosticadas de esterilidad de origen masculino que realizan tratamiento de fecundación in Vitro.

Investigador principal: .Dra. Mónica Romeu. Servicio de Ginecología (Reproducción Humana). Hospital Universitario La Fe.34961244000. extensión 244114 ó 244116 , email: monicaromeuvillarroya@gmail.com

I. INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a Ud. para informarle sobre un estudio de investigación, aprobado por el Comité Ético de Investigación Biomédica del Hospital Universitario La Fe, en el que se le invita a participar.

Nuestra intención es tan sólo que Ud. reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar, si quiere o no participar en este estudio.

Para ello le ruego lea esta hoja informativa con atención, pudiendo consultar con las personas que considere oportuno, y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir.

II. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria, y que puede decidir no participar, o cambiar su decisión y retirar su consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

III. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Procedimientos del estudio.

El estudio consiste en la administración de varias sesiones de acupuntura real antes y después de la transferencia embrionaria o de varias sesiones de acupuntura placebo (agujas ficticias) de forma randomizada (aleatoria) y ciega (los médicos que la van a tratar y los embriólogos que van a realizar las técnicas de FIV clásica o mediante ICSI (inyección intracitoplasmática de espermatozoide) y el cultivo de embriones hasta la transferencia no conocerán en qué grupo de estudio ha sido incluida cada paciente.

Objetivo: El propósito de esta investigación es evaluar el efecto de la administración de una sesión de acupuntura antes y después de la transferencia sobre los resultados de la misma, incluyendo tasa de implantación y tasa de gestación clínica así como sobre el estrés percibido y medido y la vascularización uterina.

Metodología empleada

Normas éticas. El estudio se realizará siguiendo las normas de la declaración de Helsinki y posteriores modificaciones.

Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado. Acupuntura pre y post-transferencia embrionaria en FIV. Versión 1 Página 1



El consentimiento informado será obtenido de todas las pacientes que cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión y que acepten participar en el estudio.

En la extracción de la mañana de las pacientes incluidas en el estudio se solicitará, además de las hormonas habituales, prolactina como marcador biológico de estrés.

Además cada paciente incluida en el estudio deberá aportar la orina de las 24h previas para determinación de cortisol urinario (marcador biológico de estrés).

Una vez asignada a un grupo de tratamiento, de forma aleatoria, acudirá a la UCSI donde podrá ser que:

- la técnico superior en Medicina Tradicional China le realice sesiones de acupuntura de 25 minutos antes y después de la transferencia
- la técnico superior en Medicina Tradicional China realizará sesiones de acupuntura placebo de 30 minutos (agujas retráctiles que no penetrarán la piel)
- descansará durante 30 minutos.

La paciente cumplimentará los tests de ansiedad estado-rasgo antes y después de la transferencia.

A los dos días de la transferencia, la paciente volverá a la Unidad de Reproducción para una ecografía transvaginal (inocua para los embriones) en la que se realizará un estudio del flujo en arterias uterinas.

A los 15 días de la transferencia la paciente volverá para una determinación de b-hCG en sangre como prueba de gestación. En caso de ser positiva deberá volver a los 15 días de la misma para una ecografía transvaginal en la que se visualizará el número de sacos y la presencia de latido cardíaco en los posibles embriones.

En caso de embarazo evolutivo, la paciente se compromete a comunicar el resultado del mismo.

IV. BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Beneficios esperados

Este estudio beneficia a las pacientes que tienen que realizar tratamientos de FIV o ICSI puesto que de los resultados de este estudio se obtendrá la mejor evidencia para recomendar o no el tratamiento con acupuntura pre y post-transferencia.

Incomodidades y riesgos derivados del estudio. La participación en este estudio no supondrá ninguna incomodidad ni riesgo adicional del propio de un tratamiento de reproducción asistida. La administración de las sesiones de acupuntura pre y post-transferencia, a aquellas pacientes que sean asignadas a tal grupo, podría conllevar el padecimiento de mareo durante la sesión, así como aparición de algún hematoma, consecuencia del ocasional traumatismo que pudiera producir la inserción de la aguja.

V. CONFIDENCIALIDAD Y TRATAMIENTO DE DATOS

Confidencialidad y Protección de los datos.

La comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/99 de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal.

De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual se deberá dirigir a su médico del estudio.



Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con Usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones como en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio / colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios) y al Comité Ético de Investigación Clínica, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente en nuestro país.

En relación a las muestras biológicas extraídas: No se realizará la extracción de muestras biológicas distintas a los procedimientos habituales de todos los tratamientos de reproducción asistida que se realizan en el centro: extracciones de sangre para realizar las determinaciones de estradiol para monitorizar el tratamiento de estimulación ovárica, punción aspiración folicular guiada por ecografía para la obtención de ovocitos.

No se almacenará ninguna de las muestras biológicas extraídas, ya que las muestras sanguíneas y el líquido folicular serán desechados inmediatamente tras su análisis o aislamiento de los ovocitos.

Los embriones viables que no sean transferidos serán vitrificados y almacenados para su uso posterior en los términos que establece la legislación vigente, en cuyo caso se le solicitará el consentimiento oportuno, de la misma manera que a cualquier paciente que realiza un tratamiento de este tipo. (Ley 14/2006 sobre Técnicas de Reproducción Humana Asistida).

En relación con posibles estudios futuros: Se podrán utilizar los datos derivados de este protocolo con motivo de nuevos estudios que en un futuro se puedan plantear en la investigación manteniendo en todo momento las condiciones detalladas arriba de confidencialidad y protección de datos. Si el sujeto estudiado hubiera fallecido, con la firma de este consentimiento autoriza a que se puedan utilizar sus datos con este motivo.

Equipo responsable del estudio y de informar al paciente.

Área Clínica de Salud de la Mujer del Hospital Universitario y Politécnico La Fe

Anexo III: Cuestionario utilizado en el estudio preliminar: Aguja placebo

NOMBRE:

APELLIDOS:

EDAD:

GRUPO:

AGUJA TIPO.....

CUESTIONARIO:

Marque con una X, la respuesta que más se corresponda con su experiencia en la aplicación de este tipo de aguja.

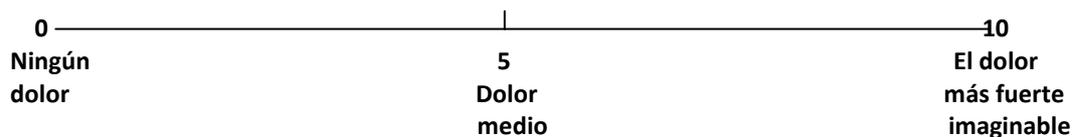
¿Ha sentido o notado el pinchazo de la aguja?

Si No

- **¿Como de doloroso ha sido?**

Correspondiéndose el "0" con ningún dolor y el "10" con el dolor más fuerte imaginable.

En la siguiente escala, sitúe su grado de dolor:



Durante la aplicación de la aguja, ¿ha aparecido alguna sensación "de corriente eléctrica", "de calor" o "de distensión local" que irradiaba en alguna dirección?

Si No

Si ha aparecido alguna sensación diferente, descríbala:.....

.....

Anexo IV: Escala de expectativas previas, cuestionario de ansiedad-estado (S.T.A.I) y cuestionario de depresión de Beck

Nº IDENTIFICACIÓN:

FECHA:

ESCALA ESPECTATIVAS PREVIAS

Por favor, indique en qué grado está de acuerdo con las siguientes afirmaciones, de 1 a 6. Siendo 1 equivalente a “completamente en desacuerdo” y 6 a “completamente de acuerdo”.

- | | |
|---|-------------|
| 1.- Considero que la acupuntura tiene efectos positivos en el bienestar de las personas | 1 2 3 4 5 6 |
| 2.- La acupuntura parece afectar de manera beneficiosa en ciertos procesos de enfermedad | 1 2 3 4 5 6 |
| 3.- Considero que las técnicas de acupuntura pueden ayudarme positivamente en este tratamiento de fertilidad. | 1 2 3 4 5 6 |
| 4.- Creo que la técnica de acupuntura puede aumentar las posibilidades de quedarme embarazada | 1 2 3 4 5 6 |
| 5.- La acupuntura puede afectar de manera positiva en la fertilidad femenina | 1 2 3 4 5 6 |
| 6.- La acupuntura puede aumentar las posibilidades de éxito del tratamiento de fertilidad al que me voy a someter | 1 2 3 4 5 6 |

Nº IDENTIFICACIÓN:

FECHA:

CUESTIONARIO S.T.A.I.

INSTRUCCIONES

A continuación encontrará unas frases que se utilizan corrientemente para describirse uno a sí mismo.

Lea cada frase y señale la puntuación 0 a 3 que indique mejor cómo se siente usted ahora mismo, en este momento. No hay respuestas buenas ni malas. No emplee demasiado tiempo en cada frase y conteste señalando la respuesta que mejor describa su situación presente.

		Nada	Algo	Bastante	Mucho
1	Me siento calmada	0	1	2	3
2	Me siento segura	0	1	2	3
3	Estoy tensa	0	1	2	3
4	Estoy contrariada	0	1	2	3
5	Me siento cómoda (estoy a gusto)	0	1	2	3
6	Me siento alterada	0	1	2	3
7	Estoy preocupada por posibles desgracias futuras	0	1	2	3
8	Me siento descansada	0	1	2	3
9	Me siento angustiada	0	1	2	3
10	Me siento confortable	0	1	2	3
11	Tengo confianza en mí misma	0	1	2	3
12	Me siento nerviosa	0	1	2	3
13	Estoy desasosegada	0	1	2	3
14	Me siento muy "atada" (como oprimida)	0	1	2	3
15	Estoy relajada	0	1	2	3
16	Me siento satisfecha	0	1	2	3
17	Estoy preocupada	0	1	2	3
18	Me siento aturdida y sobreexcitada	0	1	2	3
19	Me siento alegre	0	1	2	3
20	En este momento me siento bien	0	1	2	3

Nº IDENTIFICACIÓN

FECHA

CUESTIONARIO BECK

En este cuestionario aparecen varios grupos de afirmaciones. Por favor, lea con atención cada una. A continuación, señale cuál de las afirmaciones de cada grupo describe mejor cómo se ha sentido durante la última semana, incluido el día de hoy. Si dentro de un mismo grupo, hay más de una afirmación que considere aplicable a su caso, márquela también. Asegúrese de leer todas las afirmaciones dentro de cada grupo antes de efectuar la elección.

- 1.- No me siento triste.
Me siento triste.
Me siento triste continuamente y no puedo dejar de estarlo.
Me siento tan triste y desgraciado que no puedo soportarlo.
- 2.- No me siento especialmente desanimado respecto al futuro.
Me siento desanimado respecto al futuro.
Siento que no tengo que esperar nada.
Siento que el futuro es desesperanzador y las cosas no mejorarán.
- 3.- No me siento fracasada.
Creo que he fracasado más que la mayoría de las personas.
Cuando miro hacia atrás, sólo veo fracaso tras fracaso.
Me siento una persona totalmente fracasada.
- 4.- Las cosas me satisfacen tanto como antes.
No disfruto de las cosas tanto como antes.
Ya no obtengo una satisfacción auténtica de las cosas.
Estoy insatisfecha o aburrida de todo.
- 5.- No me siento especialmente culpable.
Me siento culpable en bastantes ocasiones.
Me siento culpable en la mayoría de las ocasiones.
Me siento culpable constantemente.
- 6.- No creo que esté siendo castigada.
Me siento como si fuese a ser castigada.
Espero ser castigada.
Siento que estoy siendo castigada.
- 7.- No estoy decepcionada de mí misma.
Estoy decepcionada de mí misma.
Me da vergüenza de mí misma.
Me detesto.
- 8.- No me considero peor que cualquier otro.
Me autocrítico por mis debilidades o por mis errores.
Continuamente me culpo por mis faltas.
Me culpo por todo lo malo que sucede.
- 9.- No tengo ningún pensamiento de suicidio.

- A veces pienso en suicidarme, pero no lo cometería.
Desearía suicidarme.
Me suicidaría si tuviese la oportunidad.
- 10.- No lloro más de lo que solía.
Ahora no lloro más que antes.
Lloro continuamente.
Antes era capaz de llorar, pero ahora no puedo, incluso aunque quiera.
- 11.- No estoy más irritada de lo normal en mí.
Me molesto o irrito más fácilmente que antes.
Me siento irritada continuamente.
No me irrito absolutamente nada por las cosas que solían irritarme.
- 12.- No he perdido el interés por los demás.
Estoy menos interesada en los demás que antes.
He perdido la mayor parte de mi interés por los demás.
He perdido todo el interés por los demás.
- 13.- Tomo decisiones más o menos como siempre he hecho.
Evito tomar decisiones más que antes.
Tomar decisiones me resulta mucho más difícil que antes.
Ya me es imposible tomar decisiones.
- 14.- No creo tener peor aspecto que antes.
Me temo que ahora parezco más viejo o poco atractivo.
Creo que se han producido cambios permanentes en mi aspecto que me hacen parecer poco atractivo.
Creo que tengo un aspecto horrible.
- 15.- Trabajo igual que antes.
Me cuesta un esfuerzo extra comenzar a hacer algo.
Tengo que obligarme mucho para hacer algo.
No puedo hacer nada en absoluto.
- 16.- Duermo tan bien como siempre.
No duermo tan bien como antes.
Me despierto una o dos horas antes de lo habitual y me resulta difícil volver a dormir.
Me despierto varias horas antes de lo habitual y no puedo volver a dormir.
- 17.- No me siento más cansada de lo normal.
Me canso más fácilmente que antes.
Me canso en cuanto hago cualquier cosa.
Estoy demasiado cansada para hacer nada.
- 18.- Mi apetito no ha disminuido.
No tengo tan buen apetito como antes.
Ahora tengo mucho menos apetito.
He perdido completamente el apetito.
- 19.- Últimamente he perdido poco peso o no he perdido nada.
He perdido 2 kilos y medio.

He perdido más de 4 kilos.
He perdido más de 7 kilos.

Estoy a dieta para adelgazar: SI NO

- 20.- No estoy preocupada por mi salud más de lo normal.
Estoy preocupada por problemas físicos como dolores, molestias, malestar de estómago o estreñimiento.
Estoy preocupada por mis problemas físicos y me resulta difícil pensar en algo más.
Estoy tan preocupada por mis problemas físicos que soy incapaz de pensar en cualquier cosa.
- 21.- No he observado ningún cambio reciente en mi interés por el sexo.
Estoy menos interesada por el sexo que antes.
Estoy mucho menos interesada por el sexo.
He perdido totalmente mi interés por el sexo.

TOTAL: