



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
UNIDAD DE POSGRADO**

**RESULTADO DE LOS TRATAMIENTOS DE REPRODUCCIÓN  
ASISTIDA DE ALTA COMPLEJIDAD INSTITUTO NACIONAL  
MATERNO PERINATAL 2014- 2018**

**TESIS  
PARA OPTAR**

**EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRA EN MEDICINA CON MENCIÓN EN  
GINECOLOGÍA OBSTETRICIA**

**PRESENTADA POR  
GISELA BARRERA CANO**

**ASESOR  
JOSÉ DEL CARMEN SANDOVAL PAREDES**

**LIMA - PERÚ  
2023**



**Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada  
CC BY-NC-ND**

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**UNIDAD DE POSGRADO**

**RESULTADO DE LOS TRATAMIENTOS DE REPRODUCCIÓN  
ASISTIDA DE ALTA COMPLEJIDAD  
INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL 2014- 2018**

**TESIS**

**PARA OPTAR**

**EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRA EN MEDICINA CON MENCIÓN EN  
GINECOLOGÍA OBSTETRICIA**

**PRESENTADA POR**

**GISELA BARRERA CANO**

**ASESOR**

**DR. JOSÉ DEL CARMEN SANDOVAL PAREDES**

**LIMA, PERÚ**

**2023**

## **JURADO**

Dr. SIXTO ENRIQUE SÁNCHEZ CALDERÓN (PRESIDENTE)

DRA. ROSA BERTHA GUTARRA VÍLCHEZ

MTRO. JOSEPH JESÚS SÁNCHEZ GAVIDIA

Dedicado a las parejas que buscan ejercer su derecho a la salud reproductiva; que el presente trabajo incentive a los hospitales del país a la creación de áreas de medicina reproductiva y así poder ofrecer los tratamientos de reproducción asistida a la población de parejas infértiles de los diferentes estratos.

## AGRADECIMIENTOS

Mi agradecimiento a Dios eterno, por su bondad, por su gracia y por ser mi fuerza, y a mi familia (Conrado y María, por la confianza y las oportunidades que me brindan; Jinn y Ronald, por compartir la vida con ustedes) los amo.

A los doctores del IVI RMA, Fernando Neuspiller (FN), Guillermo Marconi (GM) y Bárbara Lotti (BL), por la maravillosa oportunidad que me brindaron de realizar el *fellowship* en mi formación como subespecialista en medicina reproductiva.

Al doctor Marco Garnique y a todo su equipo, por recibirme en el servicio de medicina reproductiva del INMP para obtener valiosa información que contribuirá a tener una visión diagnóstica de la infertilidad en el país y al doctor José Del Carmen Sandoval Paredes por su asesoría.

A todas las personas que contribuyeron en este trabajo, mi profundo agradecimiento.

## ÍNDICE

	<b>Págs.</b>
<b>Portada</b>	<b>i</b>
<b>JURADO</b>	<b>ii</b>
<b>AGRADECIMIENTOS</b>	<b>iv</b>
<b>ÍNDICE</b>	<b>v</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>viii</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>ix</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>11</b>
<b>II. MARCO TEÓRICO</b>	<b>19</b>
<b>III. METODOLOGÍA</b>	<b>44</b>
<b>IV. RESULTADOS</b>	<b>47</b>
<b>V. DISCUSIÓN</b>	<b>55</b>
<b>VI. CONCLUSIONES</b>	<b>62</b>
<b>VII. RECOMENDACIONES</b>	<b>63</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>76</b>

## Índice de tablas

<b>Tabla 1.</b> Características de las parejas infértiles que acudieron al servicio de de Medicina Reproductiva del INMP, 2014 – 2018 .....	46
<b>Tabla 2.</b> Ovocitos recuperados, grosor endometrial, número de embriones transferidos, estadio del embrión, tipo de transferencia embrionaria en los pacientes con tratamiento de reproducción asistida en el servicio de Medicina Reproductiva del INMP, 2014 – 2018.....	48
<b>Tabla 3.</b> Tasa de embarazo clínico y la tasa de recién nacido vivo .....	49
<b>Tabla 4.</b> Tasa de parto en los pacientes con tratamiento de reproducción asistida en el servicio de Medicina Reproductiva del INMP, 2014 – 2018.....	50
<b>Tabla 5.</b> Causas de infertilidad según técnica de reproducción asistida utilizada...51	

## Índice de figuras

**Figura 1.** Tipo de embarazo según Técnica de reproducción asistida de alta complejidad en el servicio de Medicina Reproductiva del INMP, 2014 – 2018.....52

**Figura 2.** Nacimiento según Técnica de reproducción asistida de alta complejidad en el servicio de Medicina Reproductiva del INMP, 2014 – 2018.....52

**Figura 3.** Aborto según Técnica de reproducción asistida de alta complejidad en el servicio de Medicina Reproductiva del INMP, 2014 – 2018.....53

## RESUMEN

El objetivo fue evaluar el resultado de los tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad en el Instituto Nacional Materno Perinatal desde 2014 a 2018. Se realizó un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, longitudinal. Incluyó parejas con indicación de técnicas de reproducción asistida de alta complejidad que realizaron ciclos de fertilización *in vitro* desde enero de 2014 a diciembre de 2018 con seguimiento hasta el 2019. Cada paciente recibió un esquema de estimulación ovárica controlada, aspiración folicular, fecundación *in vitro* y transferencia embrionaria, en ciclos frescos y vitrificados. Las historias clínicas fueron revisadas con una ficha de recolección; los datos, procesados en una base con el uso del paquete estadístico STATA 14 MP Versión 14.2. Se analizaron 146 pacientes. La etiología más frecuente de infertilidad femenina fue el factor tubárico y de infertilidad masculina la anomalía del semen. Se inició 160 ciclos de estimulación ovárica controlada, 135 aspiraciones foliculares (84.4 %), se recuperó entre 4 a 9 ovocitos (45.9 %). La técnica más utilizada fue FIV (65.6 %), relacionada con factor tubárico ( $p=0.010$ ). Se efectuó 111 ciclos transferencia embrionaria. La tasa de embarazo clínico fue 43.2 %, la tasa de parto fue 37.8 % y la tasa de recién nacido 42.3 %. Los resultados revelan un gradual crecimiento en la atención de parejas infértiles. El Instituto Nacional Materno Perinatal presenta resultados destacables y comparables a los reportados por instituciones internacionales que realizan tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad.

**Palabras clave:** Infertilidad, técnicas de reproducción asistida, FIV, ICSI, embarazo clínico, parto.

## ABSTRACT

The objective was to evaluate the assisted reproductive techniques at the National Maternal Perinatal Institute during the years 2014 to 2018. It was a descriptive, observational, retrospective, and transversal study. Couples with an indication for in vitro fertilization who performed cycles between January 2014 to December 2018 were included and were followed up until 2019. Each patient received a controlled ovarian stimulation scheme, aspiration follicular, in vitro fertilization, and embryo transfer, either fresh or vitrified embryo transfer. Medical histories were reviewed with a data collection sheet, the information was processed in a database using the statistical package STATA 14 MP Version 14.2. The study analyzed 146 patients. The most frequent etiology of female infertility was the tubal factor; the etiology of male infertility was the semen abnormality. 160 cycles of controlled ovarian stimulation cycles were initiated, 135 follicular aspirations were performed (84.4 %), 4 to 9 oocytes were retrieved (45.9 %). The most used technique of fertilization was IVF (87 %), which was related to the tubal factor ( $p = 0.010$ ). 111 embryo transfer cycles took place. The clinical pregnancy rate was 43.2 % and the delivery rate was 37.8 % and the live birth rate was 42.3%. The results show a gradual growth in the number of cases of infertile couples. The National Maternal Perinatal Institute presents remarkable outcomes comparable to the reported by international institutions that perform assisted reproductive technology.

**Keywords:** Infertility, assisted reproduction techniques, IVF, ICSI, clinical pregnancy, birth rate

NOMBRE DEL TRABAJO

**RESULTADO DE LOS TRATAMIENTOS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA DE ALTA COMPLEJIDAD INSTITUTO NACIONAL MATER**

AUTOR

**GISELA BARRERA CANO**

RECUENTO DE PALABRAS

**19890 Words**

RECUENTO DE CARACTERES

**109527 Characters**

RECUENTO DE PÁGINAS

**76 Pages**

TAMAÑO DEL ARCHIVO

**210.8KB**

FECHA DE ENTREGA

**Sep 19, 2023 8:57 AM GMT-5**

FECHA DEL INFORME

**Sep 19, 2023 8:58 AM GMT-5**

● **10% de similitud general**

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos

- 10% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 2% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

● **Excluir del Reporte de Similitud**

- Base de datos de trabajos entregados
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 10 palabras)
- Material bibliográfico
- Material citado

## I. INTRODUCCIÓN

### 1.1 Descripción del problema

La infertilidad es una afección del sistema reproductivo, definida como la incapacidad de una pareja para conseguir una gestación después de 12 meses de relaciones sexuales frecuente sin el uso de métodos anticonceptivos (1) en mujeres menores de 35 años o después de seis meses en mujeres mayores de esta edad (2).

A nivel mundial es un importante problema de salud pública, ya que alrededor de 48 millones de parejas y 186 millones de personas viven con infertilidad (3).

La prevalencia de infertilidad es del 14% en países europeos, y una de cada siete parejas presenta dicho trastorno, este porcentaje varía de acuerdo con la edad, de esta manera para las parejas de 25-29 años, 30-34 años y 35-39 años es de 5.5%, 9.4% y 19.7% respectivamente (4).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el África Subsahariana más del 30 por ciento de las mujeres que se encuentran entre los 25 y 49 años sufren de infertilidad secundaria (5); mientras que, en España, la tendencia va en aumento y el Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI) indica que la tasa de infertilidad oscila entre el 15 y 17 por ciento de la población, siendo una de las principales razones, el retraso en el inicio de la maternidad. (6).

En general, se calcula que la infertilidad afecta del 10 al 15 por ciento de la población en edad fértil entre 20 y 43 años y genera un desequilibrio a nivel biológico, psicológico y social (7).

La infertilidad se clasifica en primaria si la pareja nunca ha logrado concebir tras un año de exposición regular al coito; y en secundaria si tiene antecedente de haber logrado un embarazo anterior, pero que después de un año de relaciones sexuales frecuente sin protección anticonceptiva no logra el embarazo (8).

En el estudio de la mujer se ha de considerar a la triada reproductiva, cuyos componentes tienen funciones irremplazables: el ovario (que gestiona los gametos), las trompas de Falopio (lugar de fertilización, refugio embrionario y transporte de ambos gametos y del propio embrión) y el útero (lugar donde se hospedaría el embrión, se desarrollará y se convertirá en un ser vivo) (9).

La etiología de la infertilidad es multifactorial, el 30 por ciento de las causas de infertilidad corresponde al factor femenino (4, 10). Entre los factores más frecuentes de infertilidad femenina se encuentra el factor tubárico, que representa casi el 40% de la infertilidad femenina (11) y puede ser de origen infeccioso, que se asocia a enfermedad pélvica inflamatoria; el factor ovárico; alteraciones en el eje hormonal hipotálamo-hipofisario que provoca trastornos en la ovulación; endometriosis que altera la calidad del ovocito y además afecta la receptividad endometrial (12); antecedentes de cirugía abdominal, antecedente de quimioterapia o radioterapia, presencia de leiomiomas, pólipos, malformaciones uterinas, antecedente familiar de disminución prematura de la reserva ovárica y causas idiopáticas (4).

Actualmente, existe una tendencia a posponer el nacimiento del primer hijo hasta una edad femenina en la que la reserva ovárica o capacidad reproductiva disminuye, lo que genera un aumento en la incidencia de infertilidad asociada con la edad (13).

El factor de origen estrictamente masculino comprende el 20 por ciento de los casos. En un 30 – 40 por ciento la causa es mixta (hombre y mujer). La importancia de estudiar al varón infértil radica en la posibilidad de hallar solución a la causa de su infertilidad, mejorar la calidad seminal, diagnosticar problemas psicológicos o físicos que comprometen la libido, la erección o la eyaculación (14).

La esterilidad de origen desconocido (EOD) o esterilidad sin causa aparente (ESCA) se presenta en alrededor del 15 por ciento de los casos. El diagnóstico se obtiene por exclusión tras obtener resultados normales en las pruebas básicas solicitadas en la mujer y el hombre (15).

Existen otros factores de riesgo relacionados como cambios extremos en el peso, infecciones de transmisión sexual (ITS), complicaciones de abortos provocados y agentes ambientales con impacto no conocido en la comunidad (7).

Con la finalidad de aumentar la posibilidad de gestación se recurren a técnicas de reproducción asistida de alta complejidad, que son procedimientos que comprenden la manipulación de ovocitos y espermatozoides, o embriones humanos para generar un embarazo. Tras el primer nacimiento por fertilización *in vitro* en 1978, las tasas de éxito y las indicaciones de estas técnicas han ido en aumento (16).

La efectividad de estos métodos se evalúa con el resultado de tasa de embarazo clínico, que es definida como la gestación intrauterina viable  $\geq 12$  semanas confirmado con ultrasonido, y tasa de recién nacido vivo (17, 18).

La fecundación *in vitro* (FIV) es una técnica de reproducción asistida que consiste en la fecundación de un ovocito en condiciones de cultivo *in vitro*, previa obtención y preparación de los gametos para después transferir al o los embriones a la cavidad uterina (16). Esta técnica ha evolucionado de manera rápida desde su inicio hace poco más de 40 años. Entre los avances se incluyen la estimulación ovárica controlada con gonadotropinas, que permitió multiplicar la cantidad de ovocitos recuperados y la criopreservación de embriones, que permitió conservar los embriones excedentes para su uso posterior. En estudios observacionales y algunos ensayos controlados se han encontrado tasas de embarazo más altas con la transferencia de embriones congelados que con las transferencias de embriones frescos (19).

Ello debido al avance de la tecnología en el campo de la fertilidad que ha logrado mejoras en el cultivo de los embriones y en las técnicas de congelación de embriones. Debido a que la estimulación ovárica controlada desencadenaría niveles muy altos de estradiol, progesterona y diferentes hormonas que participarían activamente en la receptividad endometrial la transferencia de embriones criopreservados se ha convertido en una opción que tendría mejores resultados (20).

Los ciclos de transferencia de embriones frescos o vitrificados pueden realizarse con dos embriones a la vez (DET) que es lo más usual, o con un solo embrión (SET) que es una alternativa más segura para disminuir la posibilidad de tasa de embarazos múltiples y complicaciones perinatales (21).

La FIV incluye también a la inyección intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI) que consiste en la microinyección de un solo espermatozoide en el interior de un ovocito previa decumulación ovocitaria y orientación. Este procedimiento es un método efectivo en los casos de infertilidad de causa masculina (16).

El éxito de estas técnicas de reproducción asistida ha permitido el nacimiento de más de ocho millones de recién nacidos vivos en el mundo después del nacimiento de Louise Brown en 1978, la primera “bebé probeta” del mundo, así se informó en el congreso de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) de 2018 por el Dr. David Adamson, representante del Comité Internacional para el Monitoreo ART (ICMART). La cifra calculada representa otro significativo aumento en el uso de la FIV en el tratamiento de la infertilidad (22).

En Europa, España es el país con mayor actividad en reproducción asistida. La Sociedad Española de Fertilidad (SEF) en su último informe nacional de actividad 2020- Registro SEF, reportó un total de 127.420 procedimientos de fecundación *in vitro* (23), aunque es una alta cifra representa un descenso del 10.6 % en comparación con el reporte publicado en 2017 prepandemia (24).

Como resultado de los tratamientos se produjeron 30.479 nacimientos en 2020, mientras que en 2019 se registró 37.428 recién nacidos. La desigualdad de nacimientos es resultado del impacto del COVID-19 que afectó el área de la reproducción asistida en España, reflejándose en el menor número de tratamientos y recién nacidos (23, 25).

En América Latina, se apreció un incremento en la realización de estos tratamientos antes de la pandemia como en Europa. De acuerdo con un estudio publicado por Zegers y colaboradores se reportaron 93.600 ciclos iniciados en 2017 y 20.404

nacimientos, lo que representa un incremento de 24.5% de ciclos según el informe presentado en 2015 en la Red Latinoamericana de Reproducción Asistida (RED LARA) (26); sin embargo, aún no se conoce el impacto del COVID-19 en el campo de la reproducción asistida en los países de América Latina (27).

En el Perú, se calcula que, por lo menos un millón y medio de personas presentan trastornos de fertilidad. En 1999, en la ciudad de Cusco, se instaló el Centro de Fertilidad y Ginecología del Sur (CFGS), donde se realiza tratamientos de fertilidad de baja complejidad, y desde el 2005, de alta complejidad, como el FIV e ICSI y, en los últimos años, la maduración *in vitro* de ovocitos. Por medio de un estudio de 10 años de Vargas et al., publicado en el 2016, se reveló que las tasas de embarazo clínico fue 30 por ciento con ovocitos propios de la paciente, 42 por ciento con óvulos donados y 25 por ciento con maduración de ovocitos *in vitro*. Y aunque no hay estimados exactos, la tendencia es que, con el paso del tiempo, las cifras vayan en aumento (28).

Frente a este tema de salud pública es clave enfocarse en el cuidado de la fertilidad que comprende la prevención, el diagnóstico y su tratamiento; sin embargo, aunque se adopten las medidas preventivas y correctivas para este problema de salud pública, la igualdad y la equidad en el acceso de la atención de la fertilidad continúa siendo un gran desafío en la mayoría de los países; especialmente en aquellos de bajos y medianos ingresos. La atención de la infertilidad raramente se prioriza en los paquetes de beneficios de la cobertura de salud a nivel nacional (29).

En Perú hasta hace algunos años, el acceso a los tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad estaba disponible solo para un sector de la población por su elevado costo, por lo que, la atención integral a las parejas infértiles era limitada.

En vista de ello, el Instituto Nacional Materno Perinatal (INMP), inició en 2012, el “Proyecto de implementación de mejora para el tratamiento integral de la pareja infértil en la Unidad de Infertilidad” ofertando tratamientos de baja y alta complejidad como la Fertilización *In Vitro*. En 2013, el proyecto fue aprobado, reconociendo así, el derecho del ciudadano a tener acceso al tratamiento de su infertilidad, descrito

en el artículo 7 de la Constitución Política del Perú y la Ley General de Salud N°26842, inaugurando así el servicio de Medicina Reproductiva (30, 31).

De esta manera, en el 2014, el INMP inició con los ciclos de procedimientos de reproducción de alta complejidad, como la Fertilización *In Vitro* (FIV) con óvulo propio, convirtiéndola en la única institución pública del Perú en ofrecer estos servicios a la población de menos recursos (32).

Por ser el Instituto Nacional Materno Perinatal, la única entidad estatal a nivel nacional que, satisface la demanda de parejas que requieren el uso de técnicas reproductivas de alta complejidad, es clave evaluar el resultado de dichos tratamientos de reproducción en el servicio de Medicina Reproductiva.

## **1.2 Formulación del problema**

Con base a lo mencionado, se formula la siguiente pregunta de investigación:  
¿Cuál es el resultado de los tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad realizados en el Instituto Nacional Materno Perinatal 2014 - 2018?

## **1.3 Objetivos**

### **a. Objetivo general**

Determinar el resultado de los primeros años de cobertura de los tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad realizados en el INMP durante el 2014 – 2018.

### **b. Objetivos específicos**

Describir el número de ovocitos recuperados, grosor endometrial, número de embriones transferidos, estadio del embrión, tipo de transferencia embrionaria usados en los tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad

Calcular la tasa de embarazo clínico y la tasa de recién nacido vivo de los tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad

Indicar la tasa de aborto y partos de los tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad

Identificar las características de infertilidad según técnica de reproducción asistida utilizada

Establecer los resultados de la transferencia embrionaria según técnica de reproducción asistida

#### **1.4 Justificación**

La importancia de este estudio reside en la necesidad de investigar a un grupo poblacional en edad fértil que, para lograr un embarazo, requirió del uso de técnicas de reproducción asistida de alta complejidad realizadas en el Instituto Nacional Materno Perinatal (INMP), actual referente nacional.

El acceso a los tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad solo estaba disponible para un sector de la población por su costo elevado, no pudiendo reconocer el derecho del ciudadano a tener acceso al tratamiento de su infertilidad, descrito en el artículo 7 de la Constitución Política del Perú y la Ley General de Salud N°26842. En 2013, se aprobó en el INMP el proyecto de mejora para el tratamiento integral de la pareja infértil y en 2014 se dio inicio a los ciclos de reproducción asistida de alta complejidad convirtiéndola en la única institución pública a nivel nacional que ofrece tratamientos de fertilidad de alta complejidad a la población de menor poder adquisitivo.

En el Perú hay pocos informes actualizados o estudios que permitan conocer cifras de este tema de salud pública; por ello, es importante conocer el resultado de los primeros cuatro años de cobertura de los tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad en el INMP, es esencial realizar un análisis de la situación para conocer la realidad asistencial de este tema y brindar al sistema de salud cifras más exactas que permitan determinar la real demanda de pacientes y considerar medidas como la creación de unidades o servicios de medicina reproductiva en los hospitales de Lima y otras regiones.

El estudio proporciona datos teóricos y estadísticos que podrían ser empleados en normas técnicas y, además, brinda una visión general para valorar los futuros escenarios en los que la asistencia a la infertilidad se desarrollará, así será posible

elaborar propuestas viables que den cobertura a una atención integral de la infertilidad.

### **1.5 Viabilidad y factibilidad**

La investigación fue viable de realizar debido a que se contó con el permiso del INMP de Lima para la revisión de las historias clínicas del servicio de medicina reproductiva, además de los recursos humanos, económicos y la logística adecuada para llevar a cabo el estudio. Fue factible realizarlo con la previa gestión de permisos de las unidades de investigación correspondientes. No existieron problemas éticos para desarrollar el estudio.

Las principales limitaciones se dieron por la característica retrospectiva del estudio que no permitió encontrar todos los datos de todas las unidades de análisis.

El tipo de muestreo no probabilístico consecutivo, lo cual hace que se generalice los resultados y conclusiones a la demanda de parejas infértiles que acudieron al Instituto Materno Perinatal de Lima.

Dada la pandemia del COVID-19 se prolongó la finalización de esta investigación y su informe final.

## II. MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes de la investigación

En América Latina, el Fondo Nacional de Recursos (FNR) de Uruguay publicó, en 2017, un primer reporte de evaluación de resultado de las técnicas de reproducción asistida de alta complejidad realizadas durante el primer año de cobertura de la prestación, que comprendía de julio 2015 a mayo 2016 generando atención a 542 mujeres y 34 partos en ese periodo (33).

El FNR de Uruguay presentó, en 2021, otro informe de resultado de las técnicas de reproducción asistida, luego que en agosto del 2020 se modificó la accesibilidad a los tratamientos de reproducción mediante Decreto del Poder Ejecutivo. Este estudio comprendió el periodo de julio 2015 hasta diciembre de 2019 y consideró indicadores de resultado de tasa de gestación y los nacidos vivos producto de las técnicas de reproducción. 3.264 pacientes hicieron uso de tratamientos de fertilidad de alta complejidad hasta diciembre de 2019 con un total de 1.008 nacidos vivos. La creciente demanda se debió a la modificación de ley y al retraso de edad en el inicio de la maternidad (34).

Nabhán A. y colaboradores, en 2022, presentaron una revisión sobre el alcance de la literatura de los indicadores de infertilidad que incluyó 46 informes de 88 países. Se concluyó que estos indicadores existen en la literatura, en su mayoría centrados como indicadores de resultados de las dimensiones de eficacia y eficiencia en donde el éxito del tratamiento de reproducción asistida tiene como *gold standard* la tasa de parto y el número de recién nacido vivo (3).

Cámaras G publicó, en 2021, el informe mundial del Comité Internacional de monitoreo de Técnicas de reproducción asistida (ICMART) que cubre aproximadamente dos tercios de la actividad mundial de tratamientos de reproducción asistida. Realizó un estudio transversal retrospectivo de los tratamientos de reproducción realizados a nivel mundial durante el 2014 y las tendencias globales. Participaron 76 países y 2476 centros de fertilidad que informaron sobre los ciclos de TRA durante el 2014 y los resultados de embarazo. Casi la mitad de los centros que participaron se ubicaron en Europa (46.6 %) y otro

28.7 % en Asia, menos de una cuarta parte en África, y también participó Australia/Nueva Zelanda y Medio Oriente (Israel) (35).

De acuerdo con el informe ICMART, en los 76 países se llevaron a cabo 1.929.905 millones de ciclos de TRA en 2014 que resultaron en 439.039 recién nacidos, lo que representa el 66 % de la actividad mundial. La tasa global de embarazo por aspiración de ciclos de FIV/ICSI de no donante fue de 26.5 %. La tasa de aborto temprana después de la transferencia embrionaria en fresco y vitrificada fue 20.6 % y 25.1 % respectivamente (35).

Como tendencia se encontró que de 2010 a 2014 los ciclos de transferencia de embriones congelados (FET) aumentaron un 67.5 %, la transferencia de un solo embrión (SET) en los ciclos frescos sin donante aumentó de 30 % en 2010 a 40 % en 2014; mientras que el número promedio de embriones transferidos se redujo de 1.95 a 1.73 y, en consecuencia, la tasa de parto de gemelos disminuyó de 20.4 % en 2010 a 16.2 % en 2014, así como la tasa de partos triples que disminuyó del 1.1 % al 0.5 % (35).

Marconetto A, et al., en 2018, en Argentina, presentaron una descripción de la población estudiada en el Instituto Universitario de Medicina Reproductiva (IUMER). Los resultados obtenidos con tratamientos de alta complejidad fueron comparados con los publicados por los registros de referencia (Registro Argentino de Fertilización Asistida (RAFA) y Registro Latinoamericano de Reproducción Asistida). Se analizaron los datos almacenados por el IUMER desde marzo de 2015 hasta el junio de 2017 en 152 parejas (10).

Se encontró que la edad femenina de las pacientes al momento de la primera consulta fue menor a 35 años en el 57 %, 34 % tenían entre 35 y 40 años y 9 % de mujeres eran mayores de 40 años. La etiología de infertilidad más frecuente fue el factor tubárico en el 63 %. Se realizaron 66 tratamientos de alta complejidad, alcanzado una tasa de embarazo por transferencia del 25 % (10).

Sun L, et al., en 2017, en Corea, compararon los resultados clínicos entre FIV e ICSI en ovocitos hermanos, es decir óvulos de una misma paciente sometidos a

ambas técnicas de fertilización, y evaluaron si la implementación de la inseminación dividida contribuía a un aumento en el número de procedimientos ICSI. Se realizó 571 ciclos en 555 parejas menores de 40 años, los ovocitos hermanos fueron asignados aleatoriamente a método FIV o ICSI. Se encontró mayor falla de fertilización en los ciclos de FIV que en los de ICSI (4.0 % vs. 1.4 %,  $p < 0.05$ ), la tasa de fertilización por ICSI fue significativamente mayor que por FIV (72.3 %  $\pm$  24.3 % vs. 59.2 %  $\pm$  25.9 %,  $p < 0.001$ ). Respecto a la calidad embrionaria antes de la transferencia no fue diferente entre la FIV y la ICSI.

Las conclusiones fueron que los resultados clínicos no difirieron entre FIV e ICSI en ciclos de inseminación divididos; debido a que puede disminuir el riesgo de falla total de la fertilización; sin embargo, se realizó ICSI innecesariamente en la mayoría de los ciclos de inseminación dividida (36).

La sociedad española de fertilidad (SEF) en su registro oficial de técnicas de reproducción asistida del ministerio de sanidad (Registro Nacional de Actividad 2017-Registro SEF) publicó, en ese año, el análisis de los resultados de 239 centros con actividad en FIV/ICSI. Se reportó que el 54.4 % de los ciclos iniciados de estimulación ovárica controlada y el 61.5 % de las punciones ováricas, tuvieron transferencia embrionaria y la técnica más utilizada de fecundación fue ICSI (87.1 %). El 60.3 % de las transferencias embrionarias fueron de dos embriones; la tasa de embarazo clínico fue de 35.5 % y la tasa de recién nacido por transferencia fue de 26 % (24).

La Red Latinoamericana de Reproducción Asistida (RED LARA), en 2020, publicó los ciclos de reproducción asistida durante el 2017 de 188 centros de fertilidad de 15 países de Latinoamérica. Se iniciaron 93.600 ciclos, que correspondieron a la suma de FIV/ICSI, pruebas genéticas preimplantacionales (PGT), preservación de la fertilidad (FP), transferencia de embriones vitrificados (FET), transferencia embrionaria con donación de óvulos (OD) o usando óvulos vitrificados autólogos y donados (FTO), que resultaron en 16.976 partos y 20.404 nacimientos. La edad media de las pacientes sometidas a FIV/ICSI fue de 36.9 años. La mayoría de los ciclos se realizaron en pacientes de 35 a 39 años (37).

Se dio lugar a 21.836 ciclos de transferencia de embrión en fresco (3.359 en FIV y 18.477 en ICSI) que resultaron en una tasa de parto por transferencia de 28.3 % en FIV y de 25.4 % en ICSI. Los ciclos de transferencia de embrión vitrificado presentaron un aumento de 20.8 % comparado con el 2016, y la tasa de embarazo clínico y tasa de parto por transferencia embrionaria fue de 37.8 % y 28.4 % respectivamente (37).

Los ciclos de transferencias en fresco de FIV/ICSI de dos embriones (DET) fueron mayoría con 58.6 % (12.798) y la transferencia de un solo embrión (SET) fue 26.9 % (5.881) y las transferencias con tres o más embriones fue 14.5 % (3.157). Se encontró mayor tasa de parto en los ciclos de transferencia FET / DET en comparación con SET (30.8 % y 25.5 % respectivamente) (37). La tasa de parto con feto único prevaleció (67 %), seguido de la de mellizos (31.4 %) y trillizos (1.6 %). El informe concluyó que el número de ciclos iniciados ha aumentado progresivamente y la tendencia es transferencia embrionaria de embrión vitrificado, y la transferencia SET es la tendencia, aunque aún no prevalece (37).

Bazzano J, et. al., en 2017, en Uruguay, evaluaron el resultado de las técnicas de reproducción asistida de alta complejidad financiados por el Fondo Nacional de Recursos (FNR) en el primer año de cobertura de la prestación. Se inició 552 ciclos de tratamiento y se completaron las 4 fases (inducción ovulatoria, recuperación ovocitaria, fertilización y transferencia de embrión) solo en 477 ciclos. Se realizó ICSI en el 70.4 % (336 ciclos) y FIV en 28.9 % (138) de los casos. Se concluyó que el resultado de los tratamientos fue similar a la casuística internacional. La tasa de embarazo por punción ovárica fue de 27.2 % en Uruguay y 26.6 % en España y 27 % en el informe de RED LARA. En tanto que la tasa de partos por transferencia embrionaria fue 29.1% en Uruguay, 25.7% en la Sociedad Española de Fertilidad y 31% en la RED LARA (33).

Vargas L, et. al., en 2016, en Cusco, definieron los resultados de los tratamientos de reproducción de alta complejidad en el Centro de Fertilidad y Ginecología del Sur realizado en 576 pacientes con diagnóstico de infertilidad que, recibieron atención entre los años 2005 al 2015. Se encontró que, la tasa de embarazo clínico fue 30.4% con ovocitos propios, 42% con óvulos donados (ovodonación) y 25% con

maduración *in vitro* de ovocitos. La tasa de parto gemelar fue 32% y triple fue 8%. Este estudio concluyó de esta manera que la tasa de embarazo clínico fue similar a las reportadas internacionalmente (28).

Iwamoto A publicó, en 2022, un estudio de comparación de tasa de nacido vivo acumulada y costo de efectividad entre inyección intracitoplasmática de espermatozoides y fecundación *in vitro* convencional en pacientes con infertilidad sin factor masculino. Se incluyó 46.967 pacientes con infertilidad sin factor masculino en su primer ciclo de aspiración de ovocitos propios entre enero 2014 y diciembre 2015 y se dividió en dos grupos: sin PGT-A que representó 88.3 % (41.517) y con PGT-A que representó 11.6 % (5.450). En general, se sometieron a ICSI 63.4 % (29.746) en comparación con FIV convencional 36.6 % (17.221). En ambos grupos se transfirió una media de 2 embriones por paciente en el ciclo de nacido vivo (38).

La tasa de nacido vivo acumulada fue 60.9 % para los ciclos de ICSI frente a 64.3 % para los ciclos de FIV convencional entre los ciclos de transferencia en estadio blastocisto sin PGT-A. Por otro lado, para los ciclos con PGT-A se halló que la tasa de nacido vivo acumulada fue 64.7 % para los ciclos de ICSI frente a 69 % para los ciclos de FIV convencional, diferencia que no fue significativamente diferente después del ajuste por covariables. La conclusión fue que no se justifica el uso rutinario de ICSI en pacientes con infertilidad sin factor masculino (38).

Li Z publicó, en 2018, una investigación sobre la comparación entre los ciclos de ICSI y los ciclos de FIV y la tasa acumulada de nacidos vivos. Se realizó un estudio retrospectivo que incluyó una población de 14.693 mujeres que tuvieron su primer ciclo de estimulación con fertilización para al menos un ovocito mediante FIV o ICSI entre 2009 y 2014 en Australia. Se registró resultados de embarazo y nacimiento después de la FIV o la ICSI hasta 2016 o hasta el logro de un nacimiento vivo o hasta que se usaron todos los embriones de la primera recuperación de ovocitos (39).

Se reportó que la tasa de fertilización por ovocito recuperado fue significativamente más alta en el grupo de FIV (59.8 %) que en el grupo ICSI (56.2 %). La tasa

acumulada de nacido vivo fue de 37 % para FIV y 36 % para ICSI. La conclusión del estudio fue que ICSI no ofrece ninguna ventaja sobre la FIV convencional en términos de tasa de nacidos vivos para las parejas con infertilidad sin factor masculino (39).

Magnusson A informó, en 2018, un estudio sobre la relación entre el número de ovocitos recuperados en ciclos frescos de FIV y la probabilidad de tasa de parto acumulada por aspiración de óvulos, síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) grave y eventos tromboembólicos. Fue un estudio retrospectivo que incluyó una población de 39.387 mujeres que se sometieron a 77.956 ciclos de FIV en fresco durante 2007 – 2013. La edad materna en su mayoría fue menor de 38 años (74.3 %). De 2007 al 2014 la recuperación de óvulos generó 36.270 ciclos de transferencias de embriones vitrificados. La mediana del número de ovocitos recuperados fue 9 (40).

Se encontró que la tasa de parto de nacido vivo en ciclo fresco aumentó hasta 11 ovocitos recuperados y después se estabilizó, donde la tasa de nacido vivo fue de 30.3 % para una mujer de 34 años. La tasa de parto acumulada por aspiración aumentó hasta 20 ovocitos donde alcanzó el 45.8 %. El SHO grave se presentó en 0.5 % (371), la incidencia aumentó significativamente por el número de ovocitos recuperados. El aumento tuvo una pendiente más pronunciada a partir de los 18 ovocitos donde la incidencia fue del 1 % y alcanzó el 2.5 % a los 25 ovocitos recuperados. El SHO temprano fue más común cuando se recuperó más de 15 ovocitos. Los eventos tromboembólicos fueron raros, se observó 16 eventos y sucedieron cuando se recuperaron 15 o más ovocitos (40).

Neri P, et al., en 2018, en México, publicaron los resultados de un programa de transferencia de embrión en el cuarto día de vida comparado con las transferencias embrionarias en día tres y cinco de vida. Fue un estudio prospectivo realizado en 306 parejas a quienes se aplicó el método de FIV-ICSI entre marzo de 2015 y julio de 2017. En el estudio se clasificó a la población en tres grupos: A: 205 pacientes en quienes se realizó transferencia embrionaria en día tres; B: 62 con transferencia en día cuatro o estadio mórula y C: 39 con transferencia embrionaria en día cinco o estadio blastocisto (41).

Se encontró que la tasa de embarazo, en mayores de 40 años con transferencia de embrión en día cuatro, fue mayor (31.6%) que en día tres (11.4%) con diferencia significativa ( $p=0.035$ ). Además, en todas las edades se halló un incremento en la tasa de embarazo cuando la transferencia embrionaria se llevó a cabo en estadio blastocisto (41.03%). Las conclusiones fueron que realizar la transferencia embrionaria en día cuatro es una opción viable como realizar transferencia en día cinco ya que se obtienen tasas de embarazo muy similares (41).

İnal HA, en 2021, presentó un estudio sobre la evaluación de transferencia embrionaria y su estadio y el efecto sobre la tasa de embarazo clínico y nacido vivo. Incluyó 757 pacientes que se sometieron a tratamiento de FIV/ICSI entre 2012 y 2017. Las pacientes fueron estratificadas en tres grupos según el día de transferencia de embrión (TE): grupo 1: TE día 2 ( $n=43$ ); grupo 2: TE día 3 ( $n=633$ ) y grupo 3: TE día 5 (blastocisto) ( $n=81$ ). Se encontró que la tasa de embarazo clínico en el grupo 1 fue de 19.5 %, en el grupo 2 de 36.9 % y el grupo 3 de 39 %; y la tasa de recién nacido vivo fue 14.6 %, 30.4 % y 35.1% respectivamente. La conclusión fue que una transferencia embrionaria en estadio temprano tiene un impacto negativo en la tasa de embarazo clínico (42).

Glujevsky D realizó, en 2022, una investigación para determinar si la transferencia embrionaria en estadio blastocisto mejora la tasa de nacido vivos en los ciclos de transferencia fresca, en comparación con la transferencia embrionaria en estadio temprano (Día 2 a 3). El estudio incluyó 32 ensayos controlados aleatorios en el que participaron 5.821 mujeres o parejas (43).

Se encontró que los ciclos de transferencias fresca en estadio de blastocisto (día 5 o 6) pueden resultar en más nacimientos vivos que las transferencias de embriones en estadio temprano (día 2 o 3). De tal manera se sugiere que, si el 31 % de las pacientes logra un nacimiento vivo luego de la transferencia de embriones en estadio temprano, entre el 32 % y el 41 % lo haría luego de la transferencia en estadio de blastocisto; y así mismo, se sugiere que, si el 39 % de las mujeres logra un embarazo clínico luego de la transferencia embrionaria en estadio temprano, posiblemente entre el 42 % y el 47 % lo logrará luego de la transferencia embrionaria en blastocisto (43).

Zaat T publicó, en 2021, un estudio sobre la efectividad y seguridad de las transferencias de embriones en fresco frente a la estrategia de “congelar todo” (“freeze-all”) en mujeres que se someten a tratamientos de reproducción asistida. Se incluyó 15 ensayos controlados aleatorios en el estudio y se combinó y analizó los resultados de 8 ensayos con un total de 4.712 pacientes. Se encontró que posiblemente haya poca o ninguna diferencia en la tasa acumulativa de nacidos vivos y la tasa de embarazo en curso entre la estrategia de “congelar todo” y la estrategia convencional de FIV/ICSI (44).

Los hallazgos sugieren que, si la tasa acumulada de nacidos vivos es del 58 % con la estrategia convencional de FIV/ICSI, la tasa con la estrategia de “congelar todo” estaría entre el 57% y el 63%. La estrategia del “freeze all” o congelar todo podría reducir el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), de tal manera que, si la tasa de SHO es del 3 % con la estrategia convencional de FIV/ICSI, la tasa después de una estrategia de “freeze all” sería del 1 %. Las conclusiones fueron que se halló evidencia de calidad moderada que informa que una estrategia posiblemente no sea superior a la otra en cuanto a tasa acumulada de nacidos vivos y tasa de embarazo en curso y el riesgo de SHO puede disminuir con la estrategia de “freeze all” (44).

Liu H, Zhao H, et al., en 2018, en China, analizaron los resultados clínicos de la FIV convencional y la ICSI. Se realizó un estudio retrospectivo en el *Center for Reproductive Medicine*, en la *Shandong University*, entre junio de 2011 y mayo de 2016 que incluyó 644 mujeres de 40 años o más, con no más de cinco ovocitos aspirados e infertilidad por factor no masculino. Se asignó 534 mujeres al grupo de FIV convencional y 110 al de ICSI y el número de embriones transferidos al tercer o quinto día de vida fueron similares entre los grupos (45).

Se encontró que la tasa de embarazo clínico y de nacidos vivos fueron similares en los grupos de FIV (21.59% frente a 13.25%,  $p > 0.05$ ) e ICSI (12.16% contra 6.02%), sin embargo, la tasa de implantación y de nacidos vivos acumulados fue superior significativamente en el grupo de FIV en comparación con el de ICSI (15.11% contra 7.75%), aunque la tasa de fertilización normal fue inferior en el grupo de FIV con respecto al de ICSI (61.56% frente a 76%). El estudio concluyó que la técnica de

FIV convencional presenta mayor ventaja sobre el método de ICSI en las pacientes de 40 años o más, con baja respuesta ovárica y factor de infertilidad no masculino (45).

## **2.2 Bases teóricas**

### **Infertilidad**

La Real Academia de la Lengua Española define la esterilidad como la «incapacidad del macho para fecundar» y como la «incapacidad de la hembra para concebir» y la considera sinónimo de infertilidad.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece que la infertilidad desde una perspectiva clínica se define como: “la enfermedad del sistema reproductor con la incapacidad de conseguir un embarazo clínico luego de 12 meses o más de relaciones sexuales sin protección”. En cambio, desde el punto de vista epidemiológico se conceptualiza como: “intento fallido de gestación durante más de 24 meses en mujeres en edad fértil” (46).

Por otro lado, la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE), la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) y la Sociedad Americana de Reproducción (ASRM) establecen que hay infertilidad cuando después de 12 meses de relaciones sexuales no protegidas no se logra conseguir un embarazo (46).

Se considera una enfermedad reproductiva común, con una prevalencia del 9 al 18% de la población general (47). Y se le reconoce como un problema de salud pública mundial, debido a su impacto en la salud de la pareja; del mismo modo, los datos sobre prevalencia de la infertilidad no son muy exactos, y varían de una región a otra, por importantes diferencias geográficas, influyendo en temas ambientales, culturales y socioeconómicos (48).

En la actualidad, existe un alto número de personas con diagnóstico de infertilidad, existen ciento ochenta y siete millones de parejas en el mundo afectadas de infertilidad, un 10% es de origen primario y el 90% restante es de origen secundario (49).

## **Clasificación**

### **Primaria**

Se denomina así a la situación en la que la paciente nunca ha logrado obtener un embarazo después de un año de relaciones sexuales sin el uso de métodos anticonceptivos (8).

### **Secundaria**

Se define como la situación de la paciente que ha logrado tener una gestación, pero que después de un año de relaciones sexuales frecuentes y sin protección no logra concebir nuevamente (8).

### **Etiología y factores de infertilidad:**

El aumento en la prevalencia de la infertilidad es difícil de determinar. En una revisión se estableció que las diferentes etiologías de infertilidad comparten genes particulares con otras patologías y están relacionadas clínicamente con otras enfermedades que se presentan después de que se expresa la infertilidad. Entre ellas podemos mencionar, cáncer de próstata testicular y de alto grado, cáncer de endometrio, cáncer de mama y ovario en portadoras de mutaciones BRCA1 - BRCA2 en reserva ovárica disminuida, entre otros (50).

Existen otros factores importantes a considerar como la postergación de la maternidad, factores femeninos y masculinos, hábitos en el estilo de vida como tabaquismo o alcohol, antecedente de cirugía abdominal, quimioterapia o radioterapia, presencia de leiomiomas, malformaciones uterinas y causas idiopáticas (50).

### **Factor ovulatorio**

Es la causa más común de infertilidad, representa el 25% de todos los casos de infertilidad. La ovulación comprende el pico de la hormona luteinizante (LH), la ruptura folicular y la liberación de un óvulo maduro, posterior a ello, durante los 12 a 16 días previos al inicio de la menstruación, la progesterona producida por el cuerpo lúteo en el ovario prepara el endometrio de manera óptima para la implantación y nutrición del óvulo fecundado. Los ciclos menstruales que duran entre 24 y 34 días normalmente son ovulatorios. Si se presenta un periodo

menstrual cada varios meses, estamos frente a ciclos de oligoovulación o anovulación (51).

Se define anovulación como una alteración del ciclo menstrual en la que el desarrollo y la ruptura folicular se ven modificados y, por lo tanto, el ovocito maduro no es liberado del folículo. Entre las causas se identifica a la insuficiencia ovárica intrínseca, que comprende factores genéticos autoinmunes, la quimioterapia y la disfunción ovárica, secundaria a la regulación gonadotrópica. Las causas se pueden subdividir en específicas como la hiperprolactinemia y el síndrome de Kallmann; y funcionales como trastornos del peso corporal, ejercicio excesivo, uso de medicamentos e infertilidad de origen idiopático. Alteraciones de la acción de las gonadotropinas como sucede en el síndrome de ovario poliquístico representa la causa más frecuente de anovulación (51).

Actualmente, se emplean las técnicas de reproducción para dirigir la ovulación. Un ciclo de estimulación ovárica emplea la hormona folículo estimulante recombinante (FSH-r), de manera opcional, se puede adicionar la hormona menopaúsica humana altamente purificada (HMG-HP), así como Cetorelix para inhibir la liberación precoz de la hormona luteinizante (LH) y hormona gonadotrofina coriónica (HCG) para producir la maduración final ovocitaria (52).

Por otro lado, en las especificaciones del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), la inducción ovulatoria también puede hacer uso de otros medicamentos que generen la liberación del óvulo, tales como el citrato de clomifeno, los inhibidores de la aromatasa y medicamentos para reducir la insulina (53).

### **Factor tuboperitoneal**

La valoración del factor tubárico forma parte del estudio de la pareja infértil, su estudio implica comprobar la permeabilidad de las trompas de Falopio y verificar que estén aptas para cumplir adecuadamente la captación del óvulo, su transporte y dirigir a los espermatozoides hacia el sitio del encuentro con el gameto femenino (9).

Su incidencia en la población con trastornos de fertilidad varía entre 25% y 35% y depende del sector sociocultural al que pertenece la paciente, tal es así que, en los grupos de bajos recursos económicos su incidencia es mayor que en los grupos más acomodados. Ello se debe a la mayor incidencia de procesos infecciosos pélvicos (enfermedad pélvica inflamatoria: EPI), degenerativos como la endometriosis, o mecánicos, originados que lesionan la superficie peritoneal o los anexos del útero o por maniobras quirúrgicas como abortos provocados (54).

La evaluación de la permeabilidad tubárica es fundamental al momento de decidir el tipo de tratamiento de reproducción. Así, es uno de los principales temas de investigación en los artículos de revisión publicados en la revista peruana de ginecología y obstetricia (55).

### **Edad femenina**

La edad de la mujer tiene influencia en lograr una gestación, para ello hay que valorar algunas tendencias demográficas, sociales y personales. La tendencia a posponer el embarazo y sus consecuencias ha despertado el interés por estudiar los factores que ocasionan la disminución de la fecundidad en la mujer, principalmente, vinculados a la edad (13).

En Europa, más del 50% de las pacientes que realizan tratamientos de reproducción superan los 35 años, pero está claro que no se puede resolver todos los problemas de infertilidad, sobre todo los asociados a una mayor edad reproductiva. En diversos estudios se ha demostrado que la capacidad máxima de fertilidad en la mujer se presenta a los 25 años, luego comienza una reducción gradual alrededor de los 30 años (13).

Aún no se conoce con claridad todos los factores que causan infertilidad; sin embargo, varios estudios dirigen su respuesta a la variación en los niveles de apolipoproteínas en el líquido folicular y en los niveles de la hormona folículo estimulante (FSH). De acuerdo con las investigaciones, la alteración del nivel de las apolipoproteínas, FSH y el número de embriones transferidos pueden ser usados como otros estándares, con el objetivo de obtener un mejor resultado en las técnicas de reproducción asistida (56).

La calidad de óvulo disminuye conforme la edad materna avanza. Alrededor de los 30 años, la probabilidad de lograr un embarazo empieza a disminuir, esto debido a que el número de ovocitos disminuye y la tasa de abortos espontáneos y anomalías cromosómicas se incrementa por la disminución de la calidad del óvulo, ya que la calidad ovocitaria es inversamente proporcional a la edad materna. Por lo tanto, el marcador clínico más relevante de pronóstico reproductivo es la edad, sin olvidar las características del ciclo menstrual y sus alteraciones, principalmente, el acortamiento de los ciclos (13).

El proceso de envejecimiento reproductivo se basa en una disminución continua en la cantidad y la calidad de los óvulos. A los cuatro meses de desarrollo fetal se tiene una cohorte de 6-7 millones de folículos primordiales, de los que sólo entre 400.000 y 600.000 permanecen hasta la menarquia. A partir de los 31 años, la reducción de este *pool* folicular implica diferentes fenómenos reproductivos: descenso de la fecundidad, infertilidad natural, disminución de la reserva ovárica, baja respuesta (BR) a las técnicas de reproducción asistida y, finalmente la menopausia (57).

No hay duda de que, la fertilidad femenina disminuye con la edad debido a dos factores independientes entre sí: la reserva ovárica es limitada y la calidad ovocitaria empeora. Los ovocitos están más degenerados y la incidencia de no disyunción meiótica es más alta. El envejecimiento de los ovocitos es un evento en el que se produce la pérdida del balance metabólico que conduce a una disminución de las principales funciones, con deterioro de las macromoléculas y enzimas que componen los mecanismos de defensa antioxidantes (13).

Si aumenta el daño oxidativo, la maduración del ovocito se afecta. Se presentan cambios en las microvellosidades de la membrana plasmática, la zona pelúcida aumenta, y se endurece, así también el espacio perivitelino, puede haber alteración en los gránulos corticales, cambios en la placa metafásica, cuerpo polar desalineado o degenerado y cambios en la distribución de los cromosomas. En este sentido, se respalda el concepto de que el mejor predictor de calidad ovocitaria es la edad, y, por lo tanto, también de gestación (13).

### **Factor cervical/uterino**

El útero es un órgano dinámico que, por su estructura muscular lisa, le permite responder a las señales hormonales del ciclo menstrual y desempeñar importantes funciones anatómicas y paracrinas.

Las principales funciones fisiológicas del útero son las siguientes: (58)

- Realizar la capacitación de los espermatozoides y facilitar su transporte hacia las trompas de Falopio.
- Proporcionar un endometrio óptimo para el fenómeno de implantación del embrión a través de cambios de la decidua basal.
- Modificar su estructura a través de sus fibras musculares, tener mayor vascularización y mantener *in situ* al embrión.

El factor uterino forma parte de la infertilidad multifactorial en un 50% de los casos, pero solo es considerado como factor único responsable en una incidencia que oscila entre 5 % y 12 % (58).

El componente más dinámico que contiene el útero es el endometrio en el que, ocurre una serie de fenómenos cíclicos, sincrónicos y complejos que están regulados por una gama de agentes bioquímicos que son producidos localmente. Toda la secuencia dinámica de fenómenos morfológicos y bioquímicos tiene como fin la implantación y nutrición del embrión en la primera etapa de su desarrollo (58).

El grosor endometrial es una variable importante de evaluación a lo largo de una estimulación ovárica controlada, así como en la preparación endometrial para la transferencia del embrión en un ciclo natural o en un ciclo con sustitución hormonal. Aunque no existe consenso sobre el grosor endometrial apropiado para mejorar las tasas de implantación embrionaria, empíricamente, los especialistas en medicina reproductiva prefieren un endometrio con un grosor  $\geq 7$ mm; aunque se han reportado gestaciones a partir de los 5 mm (59).

### **Factor masculino**

En consenso, en el 30% de las parejas infértiles, el hombre representa la única causa de la infertilidad o contribuye a ella. En la primera evaluación el varón debe

ser sometido a un análisis de semen, este estudio se denomina espermograma, el cual determina el volumen, el número, la movilidad y la morfología de los espermatozoides. Generalmente, se puede recomendar de dos a tres análisis de semen a lo largo de 2 - 6 meses, esto debido a que, la calidad de los espermatozoides puede ser variable con el tiempo. Asimismo, se puede sugerir otras pruebas hormonales o genéticas, esto dependerá del tipo y la gravedad de las anomalías de semen diagnosticadas (51).

### **Técnica de reproducción asistida (TRA)**

Se denomina así a todas las intervenciones que comprendan la manipulación *in vitro* de ovocitos, espermatozoides humanos o embriones con un fin reproductivo. Incluye FIV, transferencia embrionaria TE, inyección intracitoplasmática de espermatozoides ICSI, biopsia embrionaria, pruebas genéticas preimplantacional PGT, hatching asistido, transferencia intrafalopiana de gametos GIFT, de cigotos, criopreservación de gametos y embriones, donación de gametos y embriones que se usan para mejorar las probabilidades de lograr un embarazo (1).

### **Clasificación**

Según la complejidad del tratamiento se divide en (5):

Baja complejidad corresponde a:

- Coito programado (CP)
- Inseminación artificial homóloga (IAH)
- Inseminación artificial heteróloga (IAD)

Alta complejidad corresponde a (5):

- Fertilización *in vitro* (FIV)
- Inyección intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI)
- Donación de gametos

### **Técnica de reproducción asistida de baja complejidad (TRABC)**

#### **Coito dirigido o programado (CP)**

La finalidad de inducir la ovulación es el desarrollo de un solo folículo. Por dicha razón, se sugiere monitorizar el crecimiento folicular con ecografía transvaginal y se considera obligatorio cuando se utilizan gonadotropinas para evitar el desarrollo

multifolicular que aumenta el riesgo de embarazo múltiple o síndrome de hiperestimulación ovárica. Esta técnica concentra las relaciones sexuales en los días más fértiles de la pareja (60).

### **Inseminación Artificial (IA)**

Esta técnica de reproducción que consiste en depositar espermatozoides previamente capacitados en el aparato reproductor femenino en su período ovulatorio, a través de una cánula suave, con el fin de conseguir una gestación.

Posterior a la inseminación se recomienda el uso de progesterona vía vaginal para mejorar la preparación del útero para el embarazo. La mayoría de las gestaciones se logra en los tres primeros ciclos, luego de lo cual disminuye la efectividad. Por tal razón, si luego de tres o cuatro ciclos efectuados en óptimas condiciones no se logra embarazo, se recomienda aplicar técnicas de alta complejidad (61).

### **Técnica de reproducción asistida de alta complejidad (TRAAC)**

Estas técnicas son de elección para tratar los casos de infertilidad por daño o bloqueo en las trompas de Falopio, infertilidad masculina e infertilidad de origen desconocido. Dentro de este grupo de técnicas podemos encontrar a la fecundación *in vitro* (FIV), este procedimiento consiste en la fecundación del óvulo y espermatozoide en condiciones de cultivo *in vitro* previa obtención y preparación de los gametos, para después transferir al embrión a la cavidad uterina (16).

Indicaciones: (16)

- Factor tubárico
- Endometriosis moderada o severa
- Fallo de inseminación artificial (IA)
- Infertilidad por factor masculino moderado/severo
- Edad femenina avanzada
- Fallo ovárico o disminución de la reserva ovárica
- Esterilidad o infertilidad de origen desconocido (EOD)
- Alta respuesta en ciclo IA
- Preservación de la fertilidad en pacientes oncológicas o con patología médica
- Diagnóstico genético preimplantacional

## **Fecundación in vitro (FIV)**

Es un tratamiento que consta de procedimientos médicos y biológicos destinados a facilitar la unión de ovocitos y espermatozoides en el laboratorio, previa obtención y preparación de los gametos, para obtener embriones que serán posteriormente transferidos en el útero de la mujer, con el fin de lograr la gestación (16).

Existen diversos factores para predecir si se conseguirá o no un recién nacido vivo, algunos de los cuales solo se conocen hasta que el ciclo está en curso. Entre ellos se encuentran la edad de la mujer, la reserva ovárica, el número de ovocitos recuperados, el índice de masa corporal, endometriosis, entre otros factores pronósticos (62).

El procedimiento de fecundación in vitro consta de etapas con objetivos específicos (16):

- a. Estimulación ovárica
- b. Inducción de la ovulación
- c. Aspiración folicular: recuperación de ovocitos
- d. Fecundación *in vitro*
- e. Cultivo de embriones
- f. Transferencia de embrión o embriones
- g. Soporte de fase lútea

Los ovocitos recuperados son aislados y clasificados: Maduros (metafase II), inmaduros (metafase I), vesícula germinal (VG) o atrésicos. Los maduros en metafase II son aquellos que poseen dos corpúsculos polares y son los más aptos para la fertilización. Estos se ponen en contacto con los espermatozoides en un medio de cultivo óptimo para la fecundación durante un período de 18 a 24 horas, período en el cual comienza su clivaje.

Posteriormente, se comprueba la fertilización por observación directa. Cuando los embriones se han desarrollado, el objetivo es transferir un embrión al útero de la mujer utilizando una cánula de plástico que ingresa por el cuello del útero para depositar el embrión (16).

### **Microinyección intracitoplasmática del espermatozoide (ICSI)**

Es la técnica que consiste en la microinyección de un espermatozoide en el interior de un ovocito en metafase II, este proceso es parte de la fecundación in vitro, y es un método efectivo en varones con oligozoospermia, astenozoospermia, teratozoospermia e incluso azoospermia (16).

### **Evaluación de las técnicas de reproducción asistida**

Para cuantificar la tasa de embarazo alcanzada mediante la técnica FIV/ICSI, se debe considerar que un porcentaje de las pacientes que inician tratamiento de fertilidad pueden presentar alteración en el desarrollo de folículos por lo que no serán sometidas a aspiración folicular, y del mismo modo, no todas las que alcanzan esta fase podrán llegar a la transferencia embrionaria, debido a que en algunos casos puede presentarse fallo en la fecundación o detención del desarrollo embrionario.

De esta forma, el resultado del tratamiento reproductivo se puede expresar como el porcentaje de gestaciones sobre el total de ciclos iniciados, sobre los ciclos con punción ovárica y sobre los ciclos con transferencia embrionaria. En general, la media de embarazo por ciclo iniciado se encuentra entre el 29-35%, aunque dicha cifra puede variar entre el 10 y el 40% en función de las circunstancias concretas de las pacientes (63).

### **Riesgos de las técnicas de reproducción asistida**

A medida que se han popularizado las técnicas de alta complejidad se han incrementado los riesgos, como el síndrome de hiperestimulación ovárica, la gestación múltiple, embarazo ectópico, torsión ovárica, hemoperitoneo o infección postratamiento (16).

## **2.3 Definición de términos básicos**

**Aborto bioquímico:** Interrupción de la gestación confirmada con dosaje sérico de  $\beta$ -gonadotropina coriónica humana con un valor superior a 10 UI/L. Cursa con test de gestación negativo y sin signos ecográficos de embarazo, habiendo descartado embarazo ectópico en cualquiera de sus localizaciones (64).

**Aborto clínico:** Interrupción de la gestación diagnosticada con la visualización del saco gestacional y actividad cardíaca embrionaria presente (65).

**Blastocisto:** Etapa del desarrollo embrionario previa a la implantación que se lleva a cabo en el día 5 (D<sub>5</sub>) o 6 (D<sub>6</sub>) después de la fecundación. Es una estructura celular compleja, formada por aproximadamente 200 células, formada a su vez por estructuras como el blastocele, cavidad central con contenido líquido del blastocisto; la masa celular interna (MCI), que dará origen al feto y el trofoectodermo/trofoblasto, capa externa de células, que dará origen a la placenta. Están asociados con buen pronóstico de implantación (1,66).

**Embrión Día 7 (D<sub>7</sub>):** Embrión que cursa el séptimo día de desarrollo. Se considera que un embrión que ha sido cultivado *in vitro* asociado a un buen pronóstico de implantación alcanza el D<sub>5</sub> o D<sub>6</sub>; sin embargo, los embriones con un ritmo de desarrollo lento pueden llegar al estadio de D<sub>7</sub>, situación que se ha asociado a un peor pronóstico (66,67).

**Ciclo cancelado:** Es el ciclo en el que se ha iniciado estimulación ovárica o monitoreo folicular, pero que no procedió a la aspiración de óvulos o, en caso de fecundación presentó detención en el desarrollo embrionario o, en caso de embrión vitrificado/desvitrificado, no se procedió a la transferencia embrionaria (1).

**Ciclo iniciado:** Es el ciclo de TRA en el que la paciente recibe la medicación específica para la estimulación ovárica, con intención de realizar la aspiración folicular o los embriones se desvitrifican en un ciclo de transferencia de embriones congelados (FET) (1).

**Ciclo de transferencia de embriones:** Es un proceso de los tratamientos de reproducción asistida en el que uno o más embriones frescos o vitrificados/desvitrificados, en desarrollo preembrionario o estadio blastocisto, se transfieren al útero o a la trompa de Falopio (1).

**Ciclo de transferencia en fresco:** es el proceso de transferir al útero un embrión en cualquier etapa embrionaria luego de la fecundación por FIV o ICSI (33).

**Ciclo de transferencia de embriones congelados/descongelados (FET):** Es un procedimiento de reproducción asistida que consiste en llevar a cabo un control del ciclo con la finalidad de transferir a una mujer un embrión o embriones congelado(s)/desvitrificado(s). El ciclo de FET inicia cuando se administra medicación específica o se hace seguimiento del ciclo en la receptora femenina con la intención de transferir un embrión (1).

**Criopreservación:** Es el proceso de con vitrificación o congelación lenta al que se somete material biológico, como gametos, cigotos, embriones en etapa de división, blastocistos o tejido gonadal a temperaturas extremadamente bajas (1).

**Desvitrificación:**

Proceso que consiste en elevar la temperatura de una célula o células vitrificadas desde la temperatura en las que se almacenaron hasta la temperatura ambiente o fisiológica (1).

**Embarazo bioquímico:** Embarazo que se diagnostica solo por la detección con dosaje sérico o urinario de  $\beta$ -gonadotropina coriónica humana ( $\beta$ -hCG), con un valor de  $\beta$ -hCG superior a 10 UI/L (1).

**Embarazo clínico:** Embarazo que se diagnostica por la visualización ecográfica de uno o más sacos gestacionales, actividad cardíaca fetal y signos clínicos definitivos de embarazo. Además de la gestación intrauterina, incluye embarazo ectópico documentado clínicamente (1).

**Embrión:** Es producto del desarrollo del cigoto que resulta en un organismo biológico, esta etapa corresponde hasta las 8 semanas después de la fecundación, equivalente a las 10 semanas de edad gestacional (1).

**Estimulación ovárica (OS):**

Corresponde a la administración de fármacos con la finalidad de inducir el desarrollo de folículos ováricos. Se puede usar en coito programado o inseminación intrauterina o en TRA para la obtención de múltiples ovocitos en la aspiración folicular (1).

**Fecundación:** Es la secuencia de procesos biológicos que se produce luego del ingreso de un espermatozoide a un ovocito maduro y se confirma con la presencia de dos pronúcleos (PN) y dos corpúsculos polares (CP) (1).

**Fecundidad:** Es la capacidad de tener un nacido vivo (1).

**Fertilidad:** Se define como la capacidad de tener un embarazo clínico (1).

**Fertilidad clínica:** Definida como la capacidad de lograr un embarazo clínico (1).

**Fertilización in vitro (FIV):** Proceso que consiste en la fecundación del ovocito con el espermatozoide en condiciones de cultivo *in vitro* con la finalidad de obtener una fecundación extracorpórea. Incluye la FIV convencional e Inyección Intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) (1).

**Feto:** Definido como las etapas de desarrollo de un organismo desde las ocho semanas de fecundación (que equivale a diez semanas de edad gestacional) hasta el final de la gestación (1).

**ICSI:** Técnica de fertilización in vitro (FIV), es un procedimiento en el que se inyecta un solo espermatozoide directamente dentro de un ovocito (1).

**Implantación:** Es un proceso complejo de unión y penetración de un embrión en estadio de blastocisto en el endometrio, se relaciona con un embarazo ectópico si el proceso se da fuera de la cavidad uterina. Se inicia 5 y 7 días luego de la fecundación del ovocito (1).

**Infertilidad:** Se define como una enfermedad caracterizada por la imposibilidad de conseguir una gestación clínica después de 12 meses de relaciones sexuales frecuentes, sin el uso métodos anticonceptivos o por deterioro de la capacidad reproductiva de una persona o la pareja. Los tratamientos de fertilidad pueden iniciarse antes del año según el antecedentes médico, sexual y reproductivo, edad, pruebas clínicas y diagnósticas. La infertilidad es una enfermedad que produce discapacidad como deterioro de la función reproductiva (1).

**Infertilidad primaria:** Corresponde a la mujer que nunca fue diagnosticada con un embarazo clínico (1).

**Infertilidad secundaria:** Corresponde a la mujer que no logra embarazo clínico, pero que previamente ha logrado un embarazo clínico (1).

**Mórula:** El embrión que se forma después de completar la compactación, generalmente 4 días después de la FIV convencional o ICSI (1).

**Nacido vivo:** La expulsión completa de un producto de la fecundación, posterior a las 22 semanas completas de edad gestacional, con evidencia de vida como la respiración, actividad cardíaca, pulsación del cordón umbilical o movimientos definidos de los músculos voluntarios, independientemente de si está o no unido a la placenta. Si se desconoce la edad gestacional se puede usar un peso al nacer de 500 gr o más.

Los nacidos vivos se refieren al recién nacido individual, así, por ejemplo, un parto gemelar representa dos nacidos vivos (1).

**Oligozoospermia:** Concentración baja de espermatozoides en el eyaculado, por debajo del límite inferior de referencia (1).

**Ovocito:** Gameto femenino (óvulo) (1).

**Ovulación:** Proceso natural que consiste en la expulsión de un óvulo maduro de su folículo ovárico (1).

**Ovocitos aspirados o recuperados:** Son ovocitos obtenidos de la aspiración folicular (1). Los ovarios han sido estimulados con la administración de gonadotrofinas, para luego ser punzados con una aguja bajo guía ecográfica y una presión de vacío de 150 mm Hg. En el laboratorio se separan los ovocitos aspirados del líquido folicular, se lavan y posteriormente se almacenan en incubadora a 37 ° C y 6 % de CO<sub>2</sub> hasta realizar la FIV convencional o ICSI (16).

**Parto:** La expulsión completa de un feto después de las 22 semanas completas de edad gestacional, independientemente de si se trata de un nacido vivo o mortinato, o, en caso se desconociera la edad gestacional, un peso al nacer superior a 500 gramos (1).

El parto de un recién nacido único o múltiple se considera como parto único (1).

**Parto con nacimiento único:** Se refiere al parto con nacimiento de un solo recién nacido (1).

**Parto (con nacimiento) múltiple:** La expulsión completa de más de un feto, después de las 22 semanas completas de edad gestacional, independientemente de si se trata de un nacido vivo o mortinato.

Los nacimientos se refieren al recién nacido individual; por ejemplo, un parto gemelar representa dos nacimientos (1).

**Preembrión (Embrión en etapa de división):** Embriones iniciando con el estadio de 2 células (se encuentran entre las veinticinco y veintisiete horas posinseminación), no incluye el estadio de mórula (16 a 32 células a más) (1). Se caracterizan por la presencia de dos pronúcleos y dos corpúsculos polares (68).

**Pobre respuesta ovárica (POR) a la estimulación ovárica:**

Circunstancia en la que se desarrolla o se obtiene menos de cuatro folículos u ovocitos después de la estimulación ovárica con intención de obtener un mayor número de folículos u ovocitos (1).

**Tasa de aborto:** Definida como el número de abortos por el número total de gestaciones (1).

**Tasa de embarazo bioquímico:** Definida como el análisis de  $\beta$ -hCG con resultado positivo después de la transferencia embrionaria dividido por el total de transferencias embrionarias por 100 (1).

**Tasa de embarazo clínico:** Definida como el número de embarazos clínicos expresados por 100 ciclos iniciados, ciclos de aspiración folicular o de transferencia

de embriones. Es necesario que, al registrar la tasa de embarazo clínico, se especifique el denominador (ciclos iniciados, ciclos aspirados o transferencias embrionarias) (1,69).

**Tasa de implantación:** Se define como el número de sacos gestacionales que se visualizan en la ecografía, dividido por el número de embriones transferidos por 100 (1).

**Tasa de parto nacido vivo:** Definida como el número de partos que resultó en al menos un nacimiento vivo, expresado por 100 intentos de ciclo. Pueden ser ciclos iniciados, ciclos de aspiración o número de ciclos de transferencias embrionarias. Al registrar la tasa de parto, se debe especificar el denominador (ciclos iniciados, ciclos de aspiración o ciclos de transferencia de embriones) (1).

**Técnicas de Reproducción Asistida:** Son diferentes procedimientos que, en mayor o menor medida, pueden reemplazar en uno o más pasos naturales el proceso de reproducción (5). Se incluye FIV, transferencia embrionaria, ICSI, biopsia embrionaria, prueba genética pre implantacional (PGT), hatching o eclosión asistida, transferencia intrafalopiana de gametos (GIFT), transferencia intrafalopiana de cigotos, criopreservación de gametos y embriones, donación de embriones, otros (1).

**Transferencia de embriones:** Es la colocación de un embrión, en cualquier etapa de su desarrollo embrionario desde el día 1 hasta el día 7 después de la fecundación por FIV o ICSI, en la cavidad uterina (1).

**Transferencia doble de embriones (Double embryo transfer) (DET):** Es la transferencia de dos embriones al mismo tiempo en un procedimiento de reproducción asistida, en la cavidad uterina en un tratamiento de reproducción asistida (1).

**Transferencia única de embrión (Single embryo transfer) (SET):** Es la transferencia de un solo embrión en la cavidad uterina en un procedimiento de reproducción asistida (1).

**Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO):** Es una complicación caracterizada por una exagerada respuesta a la estimulación ovárica, se presenta con un cuadro amplio de manifestaciones clínica y de laboratorio. Se clasifica en leve, moderado o grave de acuerdo con el grado de distensión abdominal, náuseas, vómitos, crecimiento de los ovarios, complicaciones hemodinámicas, metabólicas y respiratorias (1, 70).

**Teratozoospermia:** Porcentaje disminuido de espermatozoides morfológicamente normales en el eyaculado por debajo de los límites inferiores de referencia (1).

**Vitrificación:**

Técnica de crioconservación ultrarrápido que se caracteriza por evitar la formación de hielo dentro de la célula cuya fase acuosa se convierte en un sólido semejante al vidrio (1).

**2.4 Hipótesis**

Por tratarse de un estudio descriptivo no amerita la formulación de hipótesis.

### **III. METODOLOGÍA**

#### **3.1 Diseño metodológico**

El presente estudio tuvo un enfoque cuantitativo.

- Según la intervención del investigador fue de tipo observacional.
- Según el alcance fue observacional descriptivo.
- Según el número de mediciones de las variables de estudio fue de tipo longitudinal
- Según el momento de la recolección de datos fue de tipo retrospectivo.

#### **3.2 Diseño muestral**

##### **Población universo**

Parejas infértiles que se sometieron a tratamiento de reproducción asistida de alta complejidad.

##### **Población de estudio**

Todas las parejas con diagnóstico de infertilidad que acudieron al servicio de Medicina Reproductiva del INMP durante el 2014 al 2018 con indicación de tratamiento de reproducción asistida de alta complejidad.

##### **Criterios de elegibilidad**

###### **Inclusión**

Pacientes con

- edad mayor de 18 años y menor de 50,
- diagnóstico de infertilidad primaria o secundaria,
- atención entre enero de 2014 y diciembre de 2018,
- falla de tratamiento de baja complejidad (tres intentos de tratamientos sin éxito),
- indicación de técnica de alta complejidad,
- tratamiento de fertilidad usando gametos propios,
- primer ciclo de FIV o más de uno,
- transferencia de embrión.

###### **Exclusión**

Pacientes con

- historias clínicas incompletas o con datos ilegibles o faltantes,
- exámenes de evaluación incompletos,
- atención de solo consulta médica,
- patología anexial que restringe el inicio de la estimulación ovárica,
- abandono del tratamiento de reproducción en cualquiera de sus fases,
- indicación de prueba genética preimplantacional para enfermedades monogénicas (PGT-M).

### **Tamaño de la muestra**

146 parejas realizaron tratamiento de reproducción asistida en el servicio de Medicina Reproductiva del INMP durante el período del 01 de enero de 2014 al 31 de diciembre del 2018.

### **Muestreo o selección de la muestra**

Se realizó muestreo de tipo no probabilístico consecutivo.

### **3.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos**

Se solicitaron las autorizaciones a las entidades correspondientes para la elaboración y ejecución del estudio, estas fueron socializadas con el personal encargado del área de archivos para la obtención de las historias clínicas que cumplieran con los criterios de selección, utilizando de esta manera la técnica documental.

Dado que la demanda de parejas infértiles fue proveniente de diferentes distritos de Lima, se condicionó a que, no todos los partos de las mujeres involucradas en el manejo de su infertilidad se produzcan en el INMP, lo que prolongó el tiempo en la obtención de datos de partos y nacimientos; sin embargo, con un seguimiento minucioso y con colaboración del servicio de embriología se completó la información.

Posteriormente, los datos fueron colocados en una ficha de recolección, que tuvo las siguientes variables: tipo de infertilidad, etiología de infertilidad femenina, etiología de infertilidad masculina, edad femenina, edad masculina, IMC femenina, ovocitos recuperados, grosor endometrial previo a la transferencia embrionaria, tipo

de técnica de reproducción asistida, número y estadio del embrión transferido, embarazo bioquímico, embarazo clínico y nacimiento único o múltiple.

Luego de ello las fichas pasaron por una evaluación de calidad del llenado y fueron vaciadas a una hoja de cálculo para finalmente ser analizadas y obtener los resultados.

### **3.4 Procesamiento y análisis de datos**

Se revisaron las historias clínicas utilizando como instrumento una ficha de recolección de datos, la información fue exportada en una tabla en formato Excel. Los datos obtenidos quedaron debidamente anonimizados con el objeto de proteger la información clínica y personal de las pacientes. Los datos obtenidos se ordenaron y procesaron en una base de datos usando el paquete estadístico STATA 14 MP Versión 14.2 (State Corp-LP, College- Station- Texas).

Se calcularon las frecuencias absolutas y relativas de las variables cualitativas. Se calcularon el promedio, desviación estándar, valor mínimo y máximo de las variables cuantitativas. Para el análisis bivariado de variables cualitativas se usó la prueba Chi cuadrado con un nivel de significancia del 5%.

Los resultados se presentaron mediante tablas de frecuencias simples, tablas de contingencias y gráficos, entre ellos los diagramas de barras y circular.

### **3.5 Aspectos éticos**

Se obtuvo las autorizaciones del Comité de Ética e Investigación de la Universidad San Martín de Porres y de la Dirección del Instituto Nacional Materno Perinatal, para la elaboración y ejecución del estudio. Por deberse a un estudio retrospectivo, no se tuvo contacto directo con las parejas que tuvieron tratamiento de reproducción asistida de alta complejidad, puesto que la información se obtuvo de sus historias clínicas. Los datos analizados fueron colocados en la ficha de recolección que estuvo codificado para poder ser identificado, salvaguardando así la identidad de las parejas. Finalmente, para la fase de publicación de este estudio, la información obtenida solo será manipulada por personal allegado a la investigación.

## IV.RESULTADOS

Durante el periodo 2014-2018 acudieron 153 pacientes con diagnóstico de infertilidad al servicio de Medicina Reproductiva del INMP. La mayor afluencia de parejas se dio en el año 2018.

Se excluyeron del estudio dos pacientes que tenían historias clínicas incompletas, dos pacientes que no iniciaron tratamiento por antecedente de endometrioma y quiste persistente, una paciente que solo vitrificó óvulos para preservación de la fertilidad por tumoración compleja bilateral, una paciente que por motivos personales solo realizó aspiración de óvulos y otra que solo realizó consulta médica. Por lo tanto, en el estudio se analizó 146 pacientes.

**Tabla 1.** Características de las parejas infértiles que acudieron por reproducción asistida por año. Servicio de Medicina Reproductiva del INMP, 2014 - 2018

Características generales	Años de seguimiento					Total	p*	
	2014	2015	2016	2017	2018			
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)			n
<b>Parejas atendidas</b>	12(8.2%)	27(18.5%)	16(11.0%)	6(4.1%)	85(58.2%)	146	100%	
<b>Edad femenina</b>								
<35 años	5(41.7%)	10(37.0%)	5(31.3%)	3(50.0%)	28(32.9%)	51	34.9%	0.753
35-39 años	4(33.3%)	13(48.1%)	10(62.5%)	3(50.0%)	47(55.3%)	77	52.7%	
≥40 años	3(25.0%)	4(14.8%)	1(6.3%)	0(0.0%)	10(11.8%)	18	12.3%	
<b>Edad masculina</b>								
<45 años	12(100.0%)	24(88.9%)	13(81.3%)	6(100.0%)	80(94.1%)	135	92.5%	0.270
≥45 años	0(0.0%)	3(11.1%)	3(18.8%)	0(0.0%)	5(5.9%)	11	7.5%	
<b>IMC</b>								
Delgadez	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.2%)	1	0.7%	0.498
Normal	9(75.0%)	18(66.7%)	8(50.0%)	1(16.7%)	46(54.1%)	82	56.2%	
Sobrepeso	3(25.0%)	5(18.5%)	6(37.5%)	4(66.7%)	32(37.6%)	50	34.2%	
Obesidad	0(0.0%)	4(14.8%)	2(12.5%)	1(16.7%)	6(7.1%)	13	8.9%	
<b>Características de la infertilidad</b>								
<b>Tipo de infertilidad de pareja</b>								
Primaria	2(16.7%)	12(44.4%)	8(50.0%)	2(33.3%)	49(57.6%)	73	50.0%	0.065
Secundaria	10(83.3%)	15(55.6%)	8(50.0%)	4(66.7%)	36(42.4%)	73	50.0%	
<b>Etiología de la infertilidad de pareja</b>								
Masculina	0(0.0%)	1(3.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.2%)	2	1.4%	0.011
Femenina	12(100.0%)	21(77.8%)	14(87.5%)	4(66.7%)	45(52.9%)	96	65.8%	
Mixta	0(0.0%)	5(18.5%)	2(12.5%)	2(33.3%)	39(45.9%)	48	32.9%	

<b>Etiología de la infertilidad masculina</b>								
Anomalías en el semen	0(0.0%)	5(18.5%)	2(12.5%)	2(33.3%)	40(47.1%)	49	89.1%	
Fragmentación de ADN	0(0.0%)	1(3.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(2.4%)	3	5.5%	0.882
Enfermedad infecciosa	0(0.0%)	1(3.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.2%)	2	3.6%	
Varicocele	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.2%)	1	1.8%	
<b>Etiología de infertilidad femenina</b>								
Factor tubárico	10(83.3%)	21(77.8%)	9(56.3%)	5(83.3%)	41(48.2%)	86	42.4%	
Factor ovárico	3(25.0%)	8(29.6%)	7(43.8%)	1(16.7%)	34(40.0%)	53	26.1%	
Factor endocrino	0(0.0%)	4(14.8%)	8(50.0%)	0(0.0%)	18(21.2%)	30	14.8%	0.373
Fallo de IAH's	2(16.7%)	5(18.5%)	4(25.0%)	1(16.7%)	17(20.0%)	29	14.3%	
TBC genital	1(8.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(2.24%)	3	1.5%	
Factor uterino	0(0.0%)	0(0.0%)	1(6.3%)	0(0.0%)	1(1.2%)	2	1.0%	
<b>Características de las técnicas de reproducción asistida</b>								
<b>Ciclos iniciados de estimulación ovárica controlada</b>								
Ciclos cancelados	3(23.1%)	5(17.9%)	4(23.5%)	0(0.0%)	13(14.3%)	25	15.6%	
Ciclos con punción ovárica	10(76.9%)	23(82.1%)	13(76.5%)	11(100.0%)	78(85.7%)	135	84.4%	0.459
<b>Técnicas de reproducción asistida empleadas</b>								
FIV	10(100.0%)	21(91.3%)	13(100.0%)	11(100.0%)	59(75.6%)	114	87.0%	
ICSI	0(0.0%)	1(4.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	12(15.4%)	13	9.9%	0.460
IFV+ICSI	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	4(5.1%)	4	3.1%	

\*Prueba Chi cuadrado de Pearson

La tabla 1 muestra que las características de mayor % durante los años de evaluación fueron la edad de la mujer entre 35 y 39 años (62.5% en el 2016), edad masculina menor a 45 años (94.1% en el 2018), IMC normal (66.7% en el 2015). Luego, con respecto a las características de infertilidad, el tipo de infertilidad secundaria (66.7% en el 2017), etiología de infertilidad femenina (87.5% en el 2016), anomalías en el semen respecto a la etiología de infertilidad masculina (47.1% en el 2018), factor tubárico en el caso de infertilidad femenina (83.3% en el 2017). Finalmente, en las técnicas de reproducción asistida, se evidenció mayor frecuencia de ciclos de punción ovárica en 2018 (85.7%) y FIV como técnica (100% en el 2014, 2016 y 2017).

**Tabla 2.** Número y porcentaje de procedimientos realizados en las pacientes con tratamiento de reproducción asistida por año. Servicio de Medicina Reproductiva del INMP, 2014 – 2018

Resultados de la reproducción asistida	Años de seguimiento					Total		p*
	2014 (n=12)	2015 (n=27)	2016 (n=16)	2017 (n=6)	2018 (n=85)	n	%	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)			
<b>Ovocitos recuperados</b>								
<4 or	3(30.0%)	11(47.8%)	1(7.7%)	0(0.0%)	18(23.1%)	33	24.4%	<b>0.017</b>
4-9 or	5(50.0%)	10(43.5%)	3(23.1%)	6(54.5%)	38(48.7%)	62	45.9%	
10-15 or	2(20.0%)	1(4.3%)	6(46.2%)	4(36.4%)	17(21.8%)	30	22.2%	
>15 or	0(0.0%)	1(4.3%)	3(23.1%)	1(9.1%)	5(6.4%)	10	7.4%	
<b>Transferencias embrionarias programadas</b>								
Realizados	10(100.0%)	11(47.8%)	10(71.4%)	10(83.3%)	70(73.7%)	111	72.1%	<b>0.022</b>
Cancelados	0(0.0%)	12(52.2%)	4(28.6%)	2(16.7%)	25(26.3%)	43	27.9%	
<b>Grosor endometrial en transferencia embrionaria</b>								
≤ 6 mm	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(10.0%)	2(2.9%)	3	2.7%	0.069
7-10 mm	3(30.0%)	9(81.8%)	7(70.0%)	5(50.0%)	53(75.7%)	77	69.4%	
>10 mm	7(70.0%)	2(18.2%)	3(30.0%)	4(40.0%)	15(21.4%)	31	27.9%	
<b>Tipo de transferencia embrionaria</b>								
Fresco	10(100.0%)	9(81.8%)	5(50.0%)	1(10.0%)	10(14.3%)	35	31.5%	<b>0.000</b>
Vitrificado (FET)	0(0.0%)	2(18.2%)	5(50.0%)	9(90.0%)	60(85.7%)	76	68.5%	
<b>Número de embriones transferidos</b>								
SET (un embrión)	3(30.0%)	5(45.5%)	3(30.0%)	1(10.0%)	19(27.1%)	31	27.9%	0.503
DET (dos embriones)	7(70.0%)	6(54.5%)	7(70.0%)	9(90.0%)	51(72.9%)	80	72.1%	
<b>Estadio de embriones transferidos</b>								
D3	17(100.00%)	16(94.1%)	7(41.2%)	0(0.0%)	4(3.3%)	44	23.0%	<b>0.000</b>
D5	0(0.0%)	1(5.9%)	6(35.3%)	11(57.9%)	61(50.4%)	79	41.4%	
D6	0(0.0%)	0(0.0%)	4(23.5%)	8(42.1%)	55(45.5%)	67	35.1%	
D7	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(0.8%)	1	0.5%	

\*Prueba Chi cuadrado de Pearson

La tabla 2 muestra relación significativa entre los ovocitos recuperados ( $p=0.017$ ), transferencia de embriones ( $p=0.022$ ), predominó el tipo de transferencia embrionaria vitrificada (68.5 %) y el estadio de embrión blastocisto. El rango de ovocitos recuperados más frecuente de 4-9 (45.9 %), transferencias embrionarias realizadas (83.3% en el 2017), grosor endometrial durante la transferencia embrionaria de 7-10 mm (81.8% en el 2015), transferencia de embrión vitrificado (FET) (85.7% en el 2018), dos embriones transferidos (DET) (90% en el 2017) y estadio de embrión D5 (50.4% en el 2018). El estadio embrionario de blastocisto en los ciclos FET fue 98.5 % y en los ciclos frescos 26.3 %.

**Tabla 3.** Número y porcentaje de embarazo clínico y de recién nacido vivo en parejas con reproducción asistida por año. Servicio de Medicina Reproductiva del INMP, 2014 – 2018

Resultados de reproducción asistida	Años					total		P*
	2014	2015	2016	2017	2018	n	%	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)			
<b>Embarazo</b>								
Clínico	4(40.0%)	5(45.5%)	2(20.0%)	5(50.0%)	32(45.7%)	48	43.2%	0.872
Bioquímico	2(20.0%)	1(9.1%)	1(10.0%)	2(20.0%)	6(8.6%)	12	10.8%	
Ninguno	4(40.0%)	5(45.5%)	7(70.0%)	3(30.0%)	32(45.7%)	51	45.9%	
<b>Embarazo clínico según edad</b>								
<35 años	2(50.0%)	2(40.0%)	1(50.0%)	2(40.0%)	11(34.4%)	18	37.5%	0.969
35-39 años	2(50.0%)	2(40.0%)	1(50.0%)	2(40.0%)	17(53.1%)	24	50.0%	
≥40 años	0(0.0%)	1(20.0%)	1(0.0%)	1(20.0%)	4(12.5%)	6	12.5%	
<b>Embarazo clínico según tipo de transferencia</b>								
Positivo								
Fresco	4(100.0%)	4(80.0%)	2(100.0%)	0(0.0%)	3(9.4%)	13	27.1%	0.000
Vitrificado	0(0.0%)	1(20.0%)	0(0.0%)	5(100.0%)	29(90.6%)	35	72.9%	
Negativo								
Fresco	6(100.0%)	5(83.3%)	3(37.5%)	1(20.0%)	7(18.4%)	22	34.9%	0.000
Vitrificado	0(0.0%)	1(16.7%)	5(62.5%)	4(80.0%)	31(81.6%)	41	65.1%	
<b>Embarazo clínico según número embriones transferidos</b>								
Positivo								
SET	1(25.0%)	3(60.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	9(28.1%)	13	27.1%	0.251
DET	3(75.0%)	2(40.0%)	2(100.0%)	5(100.0%)	23(71.9%)	35	72.9%	
Negativo								
SET	2(33.3%)	2(33.3%)	3(37.5%)	1(20.0%)	10(26.3%)	18	28.6%	0.949
DET	4(66.7%)	4(66.7%)	5(62.5%)	4(80.0%)	28(73.7%)	45	71.4%	
<b>Recién nacidos vivos</b>								
Si	6(50.0%)	5(45.5%)	2(20.0%)	3(30.0%)	31(42.5%)	47	40.5%	0.728
No	6(50.0%)	6(54.5%)	8(80.0%)	7(70.0%)	42(57.5%)	69	59.5%	

\*Prueba Chi cuadrado de Pearson

La tabla 3 muestra relación significativa entre el embarazo clínico según tipo de transferencia en los años de observación( $p=0.000$ ). Notándose que los resultados de mayor frecuencia fueron el embarazo clínico (50% en el 2017) durante los 35 y 39 años (53.1% en el 2018). La tasa de embarazo clínico en transferencia DET y SET fue 72.9% y 27.1 % respectivamente. El tipo de transferencia FET y fresco fue 68.5 % y 31.5 % respectivamente.

**Tabla 4.** Número y porcentaje de parto y aborto en pacientes con tratamiento de reproducción asistida por año. Servicio de Medicina Reproductiva del INMP, 2014 – 2018

Resultados de la reproducción asistida	Años de seguimiento					Total	p*	
	2014	2015	2016	2017	2018			
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)			
<b>Partos</b>								
Único	2(50.0%)	5(100.0%)	2(100.0%)	3(100.0%)	25(89.3%)	37	88.1%	0.140
Gemelar	2(50.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	3(10.7%)	5	11.9%	
<b>Partos según edad</b>								
Único								
<35 años	1(50.0%)	2(40.0%)	1(50.0%)	2(66.7%)	10(40.0%)	16	43.2%	0.910
35-39 años	1(50.0%)	2(40.0%)	1(50.0%)	1(33.3%)	14(56.0%)	19	51.4%	
≥40 años	0(0.0%)	1(20.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(4.0%)	2	5.4%	
Gemelar								
<35 años	1(50.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(33.3%)	2	40.0%	0.710
35-39 años	1(50.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(66.7%)	3	60.0%	
≥40 años	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0	0.0%	
<b>Abortos en embarazos bioquímicos</b>								
Fresco	2(100.0%)	1(100.0%)	0(0.0%)	1(50.0%)	1(16.7%)	5	41.7%	0.164
Vitrificado	0(0.0%)	0(0.0%)	1(100.0%)	1(50.0%)	5(83.3%)	7	58.3%	
<b>Abortos en embarazos clínicos</b>								
SET	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(25.0%)	1	16.7%	-
DET	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(100.0%)	3(75.0%)	5	83.3%	
<b>Abortos según edad</b>								
<35 años	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(20.0%)	2	11.1%	0.831
35-39 años	2(100.0%)	1(100.0%)	1(100.0%)	2(50.0%)	5(50.0%)	11	61.1%	
≥40 años	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(50.0%)	3(37.5%)	5	27.6%	

\*Prueba Chi cuadrado de Pearson

La tabla 4 muestra que las características de mayor % durante los años de evaluación fueron los partos únicos (100% en el 2015, 2016 y 2017), entre los 35 y 39 años (56 % en el 2018), parto gemelar entre los 35 y 39 años (66.7 %), aborto bioquímico en transferencia FET (100 % en el 2016), aborto clínico con transferencia DET (75 % en el 2018) y 11 abortos entre los 35 y 39 años (100% en el 2014, 2015 y 2017).

En los ciclos de transferencia SET el 100 % culminó en parto único, en las transferencias DET el 83.3 % resultó en parto único y el 16.7 % en parto doble. Un caso de aborto bioquímico se presentó con un síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) de grado moderado. En total hubo dos casos de SHO de grado moderado que recibieron control y manejo médico ambulatorio.

Las siguientes tablas y figuras presentan resultados analizados en los 111 ciclos con transferencia embrionaria.

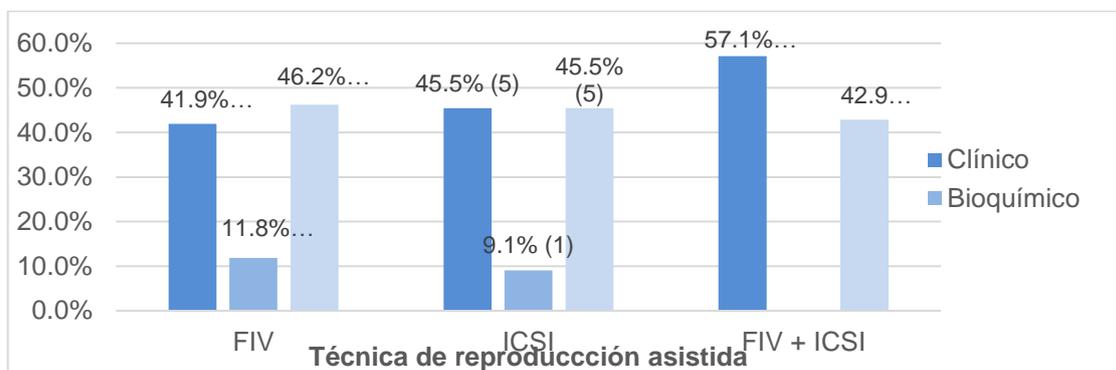
**Tabla 5.** Técnica de reproducción asistida utilizada según la causa de infertilidad. Servicio de Medicina Reproductiva del INMP, 2014 – 2018

Infertilidad y resultados	Técnicas de reproducción asistida								p
	FIV		ICSI		FIV + ICSI		Total		
	N	%	N	%	N	%	N	%	
<b>Tipo de la infertilidad</b>									
Según Sexo									
Mixta	24	25.8%	9	81.8%	5	71.4%	38	34.2%	
Femenina	67	72.0%	1	9.1%	2	28.6%	70	63.1%	<b>&lt;0.001</b>
Masculina	2	2.2%	1	9.1%	0	0.0%	3	2.7%	
Según edad femenina									
<35 años	34	36.6%	5	45.5%	0	0.0%	39	35.1%	
35-39 años	51	54.8%	5	45.5%	5	71.4%	61	55.0%	0.199
≥40 años	8	8.6%	1	9.1%	2	28.6%	11	9.9%	
Según edad masculina									
<45 años	89	95.7%	9	81.8%	7	100.0%	105	94.6%	
≥45 años	4	4.3%	2	18.2%	0	0.0%	6	5.4%	0.127
<b>Causas femeninas</b>									
Factor tubárico	61	65.6%	2	18.2%	4	57.1%	67	42.9%	<b>0.010</b>
Factor ovárico	26	28.0%	5	45.5%	4	57.1%	35	22.4%	0.160
Factor endocrino	22	23.7%	2	18.2%	2	28.6%	26	16.7%	0.872
Fallo de IAH's	21	22.6%	3	27.3%	3	42.9%	27	17.3%	0.47
TBC genital	1	1.1%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.6%	-
<b>Causas masculinas</b>									
Anomalías en el semen	25	26.9%	10	90.9%	5	71.4%	40	93.0%	<b>&lt;0.001</b>
Enfermedad infecciosa	2	2.2%	0	0.0%	0	0.0%	2	4.7%	0.821
Fragmentación de ADN	1	1.1%	0	0.0%	0	0.0%	1	2.3%	-

\*Prueba Chi cuadrado de Pearson

La tabla 5 muestra que la etiología de infertilidad según sexo difiere entre las técnicas de reproducción asistida ( $p < 0.001$ ). Se observó que el 72% de los tratamientos que realizaron FIV fue por etiología femenina; por otro lado, el 81.8% de los que realizaron ICSI, por etiología mixta; mientras que, el 71.4% de los que efectuaron FIV+ICSI, por etiología mixta. Además, el factor tubárico como etiología de infertilidad femenina es un factor asociado a la técnica de reproducción asistida ( $p = 0.010$ ). Se observó que el 65.6% de los tratamientos que realizaron FIV fue por factor tubárico; por otro lado, solo el 18.2% de los tratamientos que realizaron ICSI, por factor tubárico; y el 57.1% de los que efectuaron FIV+ICSI, por dicho factor.

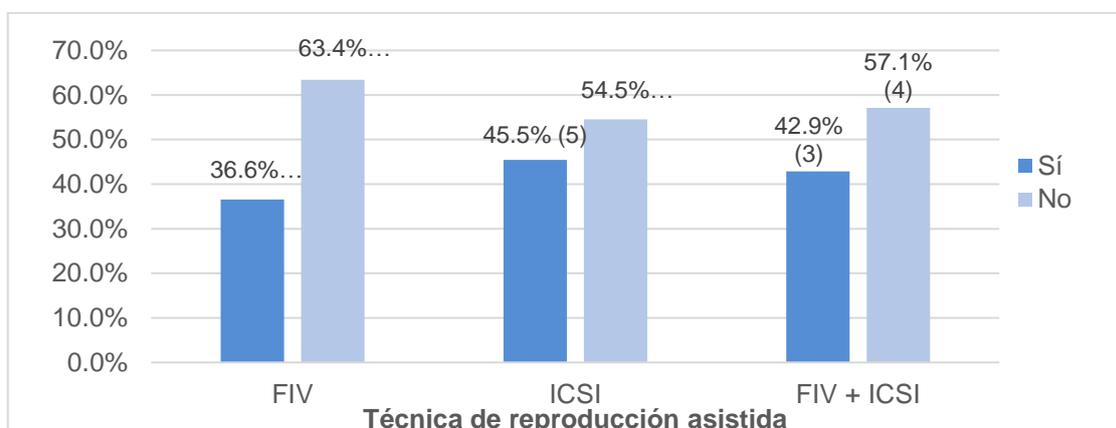
Finalmente, las anomalías en el semen como etiología de infertilidad masculina es un factor asociado a la técnica de reproducción asistida ( $p < 0.001$ ). Solo el 26.9% de los tratamientos que realizaron FIV fue por anomalías en el semen; por otro lado, el 90.9% de los que efectuaron ICSI, por anomalías en el semen; y el 71.4% de los tratamientos FIV+ICSI, por esta etiología.



p-valor de la Chi cuadrado = 0.869

**Figura 1.** Número y porcentaje de embarazo logrados según técnica de reproducción asistida de alta complejidad en el servicio de Medicina Reproductiva del INMP, 2014 – 2018

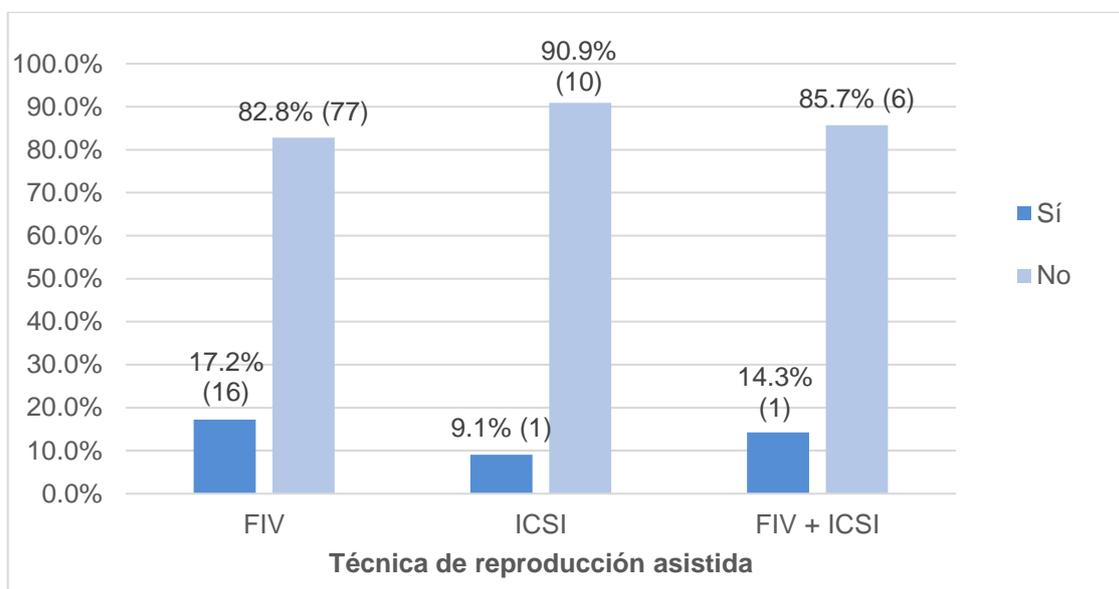
Según la figura 1, no hubo diferencias significativas en cuanto a tipo de embarazo ( $p = 0.869$ ), y las técnicas de reproducción asistida. Sin embargo, se observa que la proporción de embarazos clínicos fue de 41.9%, 45.5% y 57.1% con las técnicas FIV, ICSI y FIV+ICSI, respectivamente.



p-valor de la Chi cuadrado = 0.814

**Figura 2.** Número y porcentaje de nacimientos según técnica de reproducción asistida de alta complejidad. Servicio de Medicina Reproductiva del INMP, 2014 - 2018

Según la figura 2, no hubo diferencias significativas en cuanto a nacimientos ( $p=0.814$ ) y las técnicas de reproducción asistida. Sin embargo, se observa que la proporción de nacimientos fue 36.6 %, 45.5 % y 42.9 % con las técnicas FIV, ICSI y FIV+ICSI, respectivamente.



p-valor de la Chi cuadrado =0.780

**Figura 3.** Número y porcentaje de aborto según técnica de reproducción asistida de alta complejidad. Servicio de Medicina Reproductiva del INMP, 2014 - 2018

Según la figura 3, no hubo diferencias significativas en cuanto a los abortos ( $p=0.780$ ) y las técnicas de reproducción asistida. Asimismo, se observa que la proporción de abortos fue 17.2 %, 9.1 % y 14.3 % con las técnicas FIV, ICSI y FIV+ICSI, respectivamente.

## V. DISCUSIÓN

El acceso a los tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad, hasta hace algunos años, era exclusivo de solo algunos estratos sociales en el país. A fines del 2013 se aprobó el proyecto del Instituto Nacional Materno Perinatal (INMP) que reconocía el derecho del ciudadano a tener acceso al tratamiento de su infertilidad.

De esta manera, se reconoció el artículo 7° de la Constitución Política del Perú de la Ley General de Salud N°26842 que establece que, “toda persona tiene derecho a recurrir al tratamiento de su infertilidad, así como a procrear mediante el uso de técnicas de reproducción asistida, siempre que la condición de madre genética y de madre gestante recaiga sobre la misma persona. Para la aplicación de técnicas de reproducción asistida, se requiere del consentimiento previo y por escrito de los padres biológicos. Está prohibida la fecundación de óvulos humanos con fines distintos a la procreación, así como la clonación de seres humanos” (31).

Así, el INMP inició, en el 2014, los ciclos de procedimientos de reproducción asistida de alta complejidad con óvulos propios, convirtiéndola en la única entidad pública del país en ofrecer estos servicios a las parejas infértiles. El presente estudio determinó el resultado de la implementación de los primeros cuatro años de cobertura de tratamientos de reproducción de alta complejidad a parejas en edad reproductiva con trastornos de fertilidad.

La edad promedio de las mujeres que recibió tratamiento de fertilidad de alta complejidad en el INMP fue 35.3 años, y la de los varones de 37.1 años. Las mujeres con edad comprendida entre los 35 a 39 años representaron más de la mitad de la población estudiada (52.7 %), y el grupo de mujeres de  $\geq 40$  años el 12.3 %. El 65 % de la población que realizó TRA era  $\geq 35$  años.

Se observó que, conforme pasaron los años, la atención a parejas infértiles aumentó, así, en 2014 se atendió al 8.2 % de la población estudiada y en 2018 al 58.2 %, cabe mencionar que en 2017 se atendió al 4.1 % debido a reparaciones en el laboratorio de embriología, por lo tanto, es factible pensar que de no haber

ocurrido este hecho la población atendida en 2018 hubiera sido mayor. Es evidente que, el número de ciclos de fertilización *in vitro* aumenta, lo que puede explicarse por los factores etiológicos de infertilidad ya conocidos, y sumado a ellos, la tendencia a la postergación de la maternidad, que se ve reflejado a nivel nacional y a nivel global.

En Latinoamérica, el Registro de América Latina de técnicas de reproducción asistida (TRA), presentado en 2020, muestra cifras similares, la edad promedio de las pacientes atendidas fue 36.9 años. De la misma forma, la mayoría de los ciclos se registraron en mujeres entre 35 y 39 años (41.7 %), seguido de mujeres de  $\geq 40$  años (30.5 %) y, el 72.2 % de la población que realizó TRA era  $\geq 35$  años (37).

El informe mundial del Comité Internacional para el Monitoreo de técnicas de reproducción asistida (ICMART) 2014, publicado en 2021, informó que la población de mujeres de  $\geq 40$  años que empleó TRA se incrementó de 26.2 % en 2013 a 30.5 % en 2017 (35), información relevante ya que la edad femenina avanzada tiene un gran impacto en la fertilidad y es un factor pronóstico desfavorable, debido a que está comprobado en diversos estudios que las tasas de embarazo tienden a disminuir conforme la edad materna avanza (10,28,33,37).

En relación con las características de infertilidad, el 50 % tenía diagnóstico de infertilidad primaria y el otro 50 % infertilidad secundaria. A diferencia de los resultados encontrados, Cabrera et al. (2), mencionan que la principal causa de infertilidad en su estudio fue la secundaria, sin embargo, otras investigaciones evidenciaron todo lo contrario, ya que la mayoría de las mujeres presentaron infertilidad primaria (33).

En cuanto a las indicaciones más frecuentes de TRA, la causa de infertilidad más frecuente fue de origen femenino (65.8 %), el factor tubárico fue el principal factor y alcanzó el 58.9 % de los casos. La infertilidad de origen mixto representó el 32.9 %, una cifra mayor en comparación con otros estudios (4, 23); y la infertilidad de origen masculino representó el 1.3%, la causa más frecuente fue la anomalía de semen.

A nivel de Europa, el informe de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) de 2020 y otros estudios como de Marconi G. (9) y Caligara C. (11), informaron que el factor tubárico representó el 41 %, 35 % y 40 % de los casos de infertilidad femenina respectivamente. Y en la mayoría de los casos el factor puramente masculino representó alrededor del 20 % de las causas de infertilidad masculina (4,14).

El 98.6 % de las mujeres presentaron infertilidad y el 34.1 % de todos los varones presentaron infertilidad. Casi la totalidad de la población femenina presentó infertilidad, poco menos del 2 % no la presentó, cifra que se reflejó en la causa de infertilidad puramente masculina.

La mayoría de los estudios coincidieron con el presente, respecto a la causa de la infertilidad, ya que por lo general la etiología es femenina (10, 33), siendo la principal causa la disfunción tubárica (10). Sin embargo, el estudio de Vargas et al. (28), evidenció que la etiología de la infertilidad, por lo general, fue por causa inexplicada; mientras que la Sociedad Española de Fertilidad, en su Registro Nacional de Actividad 2020- SEF (23), reportó esta etiología solo en el 10% de los casos, y otros estudios la reportaron hasta el 30 al 40% de los casos (14); contrario a ello, en este estudio se encontró que todos los casos tuvieron causa confirmada de infertilidad.

En síntesis, los resultados demuestran que la principal etiología de infertilidad es femenina, siendo el factor tubárico el más frecuente.

Se inició 160 ciclos de estimulación ovárica controlada, se cancelaron 25 ciclos y se realizó la aspiración folicular en 135 de los ciclos (84.4%) recuperándose en promedio entre 4 a 9 ovocitos en el 45.9%. La técnica más utilizada fue FIV (87%), la cual se relacionó con el factor tubárico ( $p=0.010$ ). No se encontró diferencia significativa en la tasa de embarazo clínico entre las técnicas empleadas (FIV clásica, ICSI o mixta). El Registro Nacional de Actividad 2020 de la SEF, halló similar resultado, con tasa de embarazo clínico por transferencia en FIV clásica, ICSI o mixta de 33 % y 34.8 % respectivamente (23).

Del 2014 al 2018 fueron transferidos 191 embriones en 111 transferencias, lo que representa una media de 1.72. Resultado semejante se observó en el Registro de América Latina 2017 (RED LARA), publicado en 2020, que muestra una media de embriones transferidos de 1.89 (37); así como el informe de ICMART 2014, presentado en 2021, que señala una media de 1.73 (35); mientras que el Registro Nacional de Actividad 2020-SEF, informado en 2022, reporta una media de 1.4 embriones por transferencia (23).

La tasa de embarazo clínico fue mayor en DET, se encontró que la tasa de embarazo clínico fue 72.1 % y con SET fue de 27.9 %; sin embargo, un dato importante a considerar es el estadio embrionario, en DET el 67 % fue en estadio blastocisto, en tanto que en SET fue solo el 9.9 %. Independientemente del número de embriones (SET o DET) es importante considerar el estadio del embrión (blastocisto) cuando se comparan resultados reproductivos (21).

Con respecto al número de embriones, la tendencia a transferir en DET se mantuvo en los primeros cuatro años de los tratamientos de reproducción asistida en el INMP. En estudios internacionales, como los informes de la SEF de 2017 y 2020, se evidenció una inversión en el número de embriones transferidos. Así, por ejemplo, en el informe de la SEF de 2017 el 60.3 % de las transferencias correspondieron a DET, mientras que en 2020 el 60.4 % correspondieron a SET (23,24).

Las guías del “National Institute for Health and Care Excellence” (NICE) recomiendan la transferencia SET para las mujeres < 37 años, y la transferencia DET para > 37 años; mientras que la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) recomienda la transferencia SET para mujeres < 38 años y no más de tres embriones para mujeres de 38 a 40 años; sin embargo, la tendencia global es realizar la transferencia SET evaluando cada caso y equilibrándolo con la posibilidad de no poner en riesgo la tasa general de nacido vivo y reducir la tasa de embarazo múltiple.

En el tipo de las transferencias embrionarias, el 68.5% de las transferencias fueron de embriones vitrificados (FET), y el 31.5% fueron transferencias de embriones en

fresco. Hubo un incremento en el número de ciclos FET de 0 % en 2014 hasta alcanzar el 85.7 % en 2018. En Latinoamérica, se observó una tendencia similar, el registro de 2017 de la RED LARA, reportó un incremento en 20.8% de los ciclos FET en comparación con el año anterior.

Los embarazos clínicos fueron mayores con los ciclos de transferencia FET que con los ciclos de transferencia de embriones en fresco (72.9 % frente a 27.1 % respectivamente). Este resultado coincide con la investigación de Shapiro y cols., quienes realizaron un estudio aleatorizado sobre transferencias FET y en fresco, y encontraron que la tasa de embarazo clínico por transferencia FET era mayor (84%) que en las transferencias embrionarias en fresco (54.7%) resultando ser significativo ( $p < 0.0013$ ) (20). Se ha planteado que la estimulación ovárica controlada provoca niveles suprafisiológicos de estradiol, progesterona y otras hormonas que intervienen en la receptividad endometrial, por lo que, la transferencia de embriones vitrificados proporciona un entorno uterino más fisiológico para la implantación del embrión que la transferencia en fresco (19,20).

La tasa de parto también fue mayor en los ciclos FET que en los ciclos en fresco (71.4 % y 28.6 % respectivamente); sin embargo, vale destacar el estadio del embrión en las transferencias, en los ciclos FET el 98.5 % fue en estadio de blastocisto, mientras que en ciclos frescos fue solo el 26.3 % en este estadio.

En el Registro de América Latina de 2017, publicado en 2020, encontró que los ciclos de transferencia FET son más eficientes que los ciclos frescos; sin embargo, resaltó que el 70.8 % de ciclos FET fueron en estadio de blastocisto, mientras que en los ciclos frescos fue solo el 37.5 %. Y al medir la eficacia, después de transferir solo en blastocisto, se encontró que la tasa de parto por transferencia fue similar en ambos ciclos de transferencia embrionaria (31.9 % en ciclos FET y 31.1 % en ciclos frescos). Esto se explicaría porque el embrión en estadio de blastocisto está asociado a mejores resultados reproductivos, independientemente del tipo de transferencia y del número de embriones transferidos (37).

El aborto se presentó en 30% de los casos, el aborto clínico correspondió al 10 % y el aborto bioquímico al 20 %. Según el grupo etario, el grupo de mujeres  $\geq 40$

años presentó el mayor número de abortos (66.6%). España, en su Registro Nacional de Actividad 2020 de la SEF, informó que el aborto se presentó en 23.2 % y, el grupo de mujeres  $\geq 40$  años representó el 40 % de los casos de aborto (23).

En ese sentido, se respaldó el concepto sobre que los resultados de los tratamientos de reproducción asistida se ven afectados por las características de las pacientes, principalmente por la edad femenina, que es gran predictor de calidad ovocitaria y aneuploidía embrionaria.

Entre las complicaciones de las TRA, hubo dos casos de síndrome de hiperestimulación ovárica de grado moderado que representó el 1.2 % de los ciclos; mientras que la Sociedad Española de Fertilidad, en su Registro Nacional de Actividad 2020, informó 84 casos (0.066 %) de SHO moderado (23).

La frecuencia de SHO de grado moderado se presenta en un 4 %, en forma general, se puede decir que tiene una incidencia del 10 % (70). La frecuencia de esta complicación ha disminuido con la aplicación de nuevas estrategias de prevención en la estimulación ovárica y postestimulación ovárica. En estudios como el de Zaat T. et al. (44) se evidenció que la estrategia de “freeze-all” o transferencia de embriones vitrificados disminuye el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica.

La tasa de parto gemelar se presentó en 11.9% de los casos y no hubo ningún parto triple, cabe resaltar que, el 100 % de los ciclos de transferencias SET resultaron en parto único; mientras que en los ciclos de transferencias DET el 83.3 % resultó en parto único y el 16.7 % en parto doble.

En Latinoamérica, el reporte de la RED LARA presentado en 2020, informó que el 17.3 % de los partos culminó en parto gemelar y el 0.5 % en parto triple o múltiple (37).

En Europa, se observó disminución de los partos gemelares y triples. El Registro Nacional de Actividad de la SEF de 2017, informó que el 15.7 % de partos fueron

gemelares y el 0.1 % fueron partos triples o más; mientras que, en 2020, la cifra fue menor, el 9.4 % fue parto gemelar y el 0.1 % fue parto triple o más (23,24).

A nivel nacional, el INMP, es la única institución pública que realiza TRA de alta complejidad, de la data obtenida de los primeros cuatro años, se obtuvo que por transferencia embrionaria la tasa de embarazo clínico fue de 43.2 %, la tasa de parto de 37.8 % y la tasa de recién nacido vivo de 42.3%.

En relación con los resultados obtenidos a nivel mundial y nacional se puede concluir que la tasa de embarazo clínico y de parto obtenidas en los primeros cuatro años de inicio de TRA de alta complejidad en el INMP, son resultados reproductivos destacables y comparables con las demás instituciones internacionales.

Los estudios enfocados en la fertilidad deben continuar con la finalidad de optimizar la información estadística nacional, mejorar la vigilancia de la medicina reproductiva del país y proporcionar datos clínicos y de salud pública a las autoridades sanitarias para seguir ofreciendo accesibilidad a los tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad a las parejas con limitado poder adquisitivo.

## VI. CONCLUSIONES

El número de atenciones a parejas infértiles y el número de ciclos de tratamientos de reproducción se incrementaron conforme pasaron los años, esta tendencia se observa tanto a nivel nacional como internacional. El número promedio de ovocitos recuperados fue entre 4 a 9 por punción ovárica. El grosor endometrial en la mayoría de los casos fue 7 a 10 mm con una media de 1.72 embriones por transferencia.

La tasa de embarazo clínico y tasa de parto en los ciclos de transferencia en FET fue mayor que en los ciclos en fresco, es preciso señalar que, casi la totalidad de las transferencias embrionarias de los ciclos FET fueron en estadio blastocisto.

El estadio blastocisto, en los ciclos de transferencia embrionaria, están asociados a mejores resultados reproductivos, independientemente del tipo de transferencia (FET o ciclo en fresco) o del número de embriones transferidos (SET o DET).

La indicación de la técnica de FIV convencional se asoció significativamente al factor tubárico. No se demostró diferencia en las tasas de embarazo entre ICSI y FIV en las parejas con infertilidad sin factor masculino.

La tasa de embarazo clínico alcanzó el 43.2 % y la tasa de parto el 37.8%. El 88.1% correspondió a parto único y 11.9% a parto gemelar y la tasa de recién nacido vivo fue 42.3%. Al comparar los resultados de la tasa de embarazo clínico, la tasa de parto y la tasa de parto único o múltiple se puede concluir que el INMP presenta resultados reproductivos destacables y comparables a los reportados por instituciones internacionales que realizan tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad.

## VII. RECOMENDACIONES

Dado el aumento progresivo en el número de atenciones de parejas infértiles se recomienda incrementar la cobertura de tratamientos de reproducción asistida en el servicio de medicina reproductiva del INMP y el inicio de ésta en otros hospitales, así como impulsar la inclusión de prestaciones de atención sanitaria en el abordaje de la infertilidad dentro del sistema público para garantizar el acceso integral a las técnicas de reproducción asistida y reconocer a la infertilidad como un problema de salud pública.

En los ciclos de transferencia embrionaria el estadio blastocisto está relacionado a mejores resultados reproductivos, por lo que se sugiere la transferencia embrionaria en este estadio y, con el objetivo de disminuir la tasa de parto gemelar, múltiple y las complicaciones perinatales, se recomienda privilegiar la transferencia en FET y SET siguiendo la tendencia a nivel global.

La indicación de la técnica FIV convencional se asoció significativamente al factor tubárico. No se demostró diferencia en las tasas de embarazo entre ICSI y FIV en las parejas con infertilidad sin factor masculino. Se recomienda estudios que determinen los factores asociados a factor tubárico y estudios de costo beneficio entre FIV e ICSI y mantener el uso de la técnica ICSI solo para los casos de infertilidad por factor masculino.

Incluir en el sistema de historia clínica a ambos miembros de la pareja, asignar una historia clínica digital y registrar los análisis de laboratorio de cada uno de los integrantes de la pareja.

Unificar los indicadores a nivel nacional para aplicarlos en la investigación, y proporcionar datos clínicos y de salud pública a las autoridades sanitarias que dirijan la atención integral de parejas infértiles.

Impulsar el desarrollo de estudios con la misma línea de investigación bajo la perspectiva de optimizar la información estadística nacional, tener un mejor control de calidad y vigilancia en el campo de la medicina reproductiva del país.

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care 2017. *Fertil Steril*. [Internet] 2017 ;108(3):393-406. [Citado 10 octubre 2022].  
Disponible en: doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.005. Epub 2017 Jul 29.
2. Cabrera FI, Luaces SP, González GF, González A, Rodríguez L, De la Cruz C. Análisis de la infertilidad femenina en la población camagueyana. *Rev. Arch Med Camagüey*. [Internet] 2017; 21(6): 705-716. [Citado 29 setiembre 2019]  
Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/amc/v21n6/amc040617.pdf>
3. Nabhan A, Salama M, Elsayed M, Nawara M, Kamel M, Abuelnaga Y et al. Indicators of infertility and fertility care: a systematic scoping review. *Hum. reprod. open*. [Internet] 2022; (4). 1-17. [Citado 03 noviembre 2022].  
Disponible en: <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac047>
4. Granados C. Perfumo P. Enfoque de pacientes con trastornos de la fertilidad. En: *Hacia una medicina basada en la evidencia científica*. Buenos Aires: ASCUNE; 2017. p. 195-215.
5. Luna F. Infertility in Latin America. Looking for a new model. *Revista de Bioética y Derecho*. [Internet] 2013; (28). 33-47. [Citado 10 octubre 2021].  
Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/bioetica/n28/articulo3.pdf>
6. La Vanguardia. España. La tasa de infertilidad llega al 17% de la población y seguirá creciendo. [Internet]; 2013 [Citado 6 setiembre 2019] Disponible en <https://www.lavanguardia.com/salud/20130405/54370951544/tasa-infertilidad-llega-17-poblacion-y-seguira-creciendo.html>
7. García Velasco JA. Epidemiología de la esterilidad. En: Remohí J, Bellver J, Ferrando M, Requena A, Pellicer A. *Manual práctico de esterilidad y reproducción humana*. 4th ed. Madrid: Médica Panamericana; 2013: p. 5-16.

8. World Health Organization. WHO Fact Sheet on Infertility. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2020. [Internet] [Citado 01 noviembre 2022] Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>
9. Marconi G. Factor tubárico sin hidrosalpinx. En: José Remohí G, director. Manual práctico de esterilidad y reproducción humana. Aspectos clínicos. 5ª edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana S.A.;2018. p. 215-227.
10. Marconetto ACM, Babini AM, Maero K, Mina M, Rosato OD. Reproducción Médicamente Asistida en salud pública: experiencia y resultados del Instituto Universitario de Medicina Reproductiva de Córdoba. Reproducción. [Internet] 2018; 33(1): 15- 20. [Citado 19 setiembre 2019]. Disponible en: [http://www.samer.org.ar/revista/numeros/2018/numero\\_1/17-22-Marconetto.pdf](http://www.samer.org.ar/revista/numeros/2018/numero_1/17-22-Marconetto.pdf)
11. Caligara C, Tocino A. Factor tubárico (I) Diagnóstico. En: José Remohí G, director. Infertilidad y Reproducción Asistida. Algoritmos para la toma de decisiones. Madrid: Editorial Médica Panamericana S.A.;2017. p. 57-60.
12. Neil J, Lone H. Consensus on current management of endometriosis. Hum Reprod [Internet]. 2013;28(6):1552-68. [Citado 20 octubre 2022]. Disponible en: doi: 10.1093/humrep/det050. Epub 2013 Mar 25. PMID: 23528916.
13. Barattini J, Raso D, Cogorno M, Lotti B, Neuspiller F. Edad y reproducción. En: José Remohí G, director. Manual práctico de esterilidad y reproducción humana. Aspectos clínicos. 5ª edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana S.A.;2018. p. 17-27.
14. Balmori C. Valoración andrológica. En: José Remohí G, director. Manual práctico de esterilidad y reproducción humana. Aspectos clínicos. 5th ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana S.A. ;2018. p. 91-99.

15. M. Lure. Esterilidad de origen desconocido. En: José Remohí G, director. Manual práctico de esterilidad y reproducción humana. Aspectos clínicos. 5th ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana S.A.;2018. p. 455-461.
16. Giles J, Celada P, Vidal C. Fecundación in vitro (FIV) e ICSI. En: Remohí J, Bellver J, Ferrando M, Requena A, Pellicer A. Manual práctico de esterilidad y reproducción humana. 5th ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2018: p. 551-561
17. Braakhekke M, Kamphuis E, Dancet E, Mol F, Veen F, Mol B. Ongoing pregnancy qualifies best as the primary outcome measure of choice in trials in reproductive medicine: an opinion paper. [Internet] 2014; 101(5): 1203-1204. [Citado 10 setiembre 2019].  
Disponibile en:  
<https://www.fertstert.org/action/showPdf?pii=S00150282%2814%2900321>
18. Barnhart KT. Live birth is the correct outcome for clinical trials evaluating therapy for the infertile couple. Fertil Steril. [Internet] 2014;101(5):1205-8. [Citado 01 octubre 2022].  
Disponibile en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4040520/pdf/nihms576836.pdf>
19. Shi Y, Sun Y, Hao C, Zhang H, Wei D, Zhang Y, et al. Transfer of Fresh versus Frozen Embryos in Ovulatory Women. N Engl J Med. [Internet] 2018; 378(2):126-136. [Citado 03 noviembre 2022]  
Disponibile en:  
<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1705334?articleTools=true>
20. Moreno I, Serpa I, Wolfenson G. Transferencia embrionaria diferida. En: Hacia una medicina basada en la evidencia científica. Buenos Aires: ASCUNE; 2017. p. 183-194.

21. Kamath MS, Mascarenhas M, Kirubakaran R, Bhattacharya S. Number of embryos for transfer following in vitro fertilisation or intra-cytoplasmic sperm injection. *Cochrane Database Syst Rev*. [Internet] 2020; 8(8)  
Disponibile en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003416.pub5/e/pdf/full>
22. European Society of Human Reproduction and Embriology - ESHRE. España. More tan 8 million babies born from IVF since the world´s first en 1978 [Internet] 2018 [Citado 10 octubre 2022]. Disponible en: <https://www.eshre.eu/Annual-Meeting/Barcelona-2018/ESHRE-2018-Press-releases/De-Geyter>
23. Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida. España: Registro Nacional de actividad y resultados de los centros y servicios de Reproducción Humana Asistida. [Internet] 2022 [Citado 03 noviembre 2022].  
Disponibile en: <https://lnkd.in/dB2J7HV4>
24. Sociedad Española de Fertilidad. Informe estadístico de técnicas de reproducción asistida 2017. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. [Internet] 2017: [Citado el 15 de setiembre de 2019]. Disponible en: [https://cnrha.sanidad.gob.es/registros/pdf/Informe\\_estadisticoSEF\\_2017.pdf](https://cnrha.sanidad.gob.es/registros/pdf/Informe_estadisticoSEF_2017.pdf).
25. IVIRMA. Global Education. España: REGISTRO SEF 2020, radiografía de la reproducción asistida en España durante el año de la pandemia. [Internet] 2022 [Citado 03 noviembre 2022]  
Disponibile en: <https://iviglobaleducation.com/registro-sef-2020- radiografia-de-la-reproduccion-asistida-en-espana-durante-el-ano-de-la-pandemia>
26. Errázuriz J, Díaz E, Sanhueza P, Gonzalez P, Donoso P. Management recommendation of reproductive medicine patients in SARSCoV-2 time: A Literatura summarize. *REV CHIL OBSTET GINECOL* 85:122 – 130. [Internet] 2020. [Citado 02 noviembre 2022] Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rchog/v85s1/0717-7526-rchog-85-S1-S122.pdf>

27. Zegers F, Schwarze J, Crosby J, Musri C, Urbina M. Assisted Reproductive Techniques in Latin America: The Latin American Registry, 2015. *Reprod Biomed Online* 37(6): 685-692. [Internet] 2018. [Citado 12 setiembre 2019].  
Disponibile en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30385145/>
28. Vargas L, Pella RBL, Alarcón F, Vargas A, Vargas A, al e. Diez años de reproducción asistida de Alta complejidad en los Andes del Perú. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*: 355-361. [Internet] 2016. [Citado 12 setiembre 2019] Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2304-51322016000400003](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322016000400003).
29. Ombélet W. WHO fact sheet on infertility gives hope to millions of infertile couples worldwide. *Facts Views Vis Obgyn*. [Internet] 2020; 12(4):249-251. [Citado 20 octubre 2022].  
Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7863696/pdf/FVVisObGyn-12-249.pdf>
30. Siverino P. Una mirada desde la bioética jurídica a las cuestiones legales sobre la infertilidad en el Perú. *Rev Per Ginecol Obstet*. [Internet] 2012; 58(21): 213-219. [Citado 12 setiembre 2019] Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2304-51322012000300009](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322012000300009)
31. Constitución Política del Perú. Referencia: Constitución Política del Perú Art. 7°, 29 de diciembre de 1993.  
Disponibile en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/upload/uploaded/pdf/leyn26842.pdf>
32. Instituto Nacional Materno Perinatal. Medicina Reproductiva. [Internet] 2015 [Citado 15 setiembre 2019]. Disponible en: <https://www.inmp.gob.pe/servicios/presentacion/1554817733>

33. Bazzano J, Perna A, Albornoz H, Gambogi R. Técnicas de Reproducción Humana Asistida de Alta Complejidad financiadas por el Fondo Nacional de Recursos. Reporte de resultados. Uruguay: Fondo Nacional de Recursos, Unidad de Evaluación de FNR. [Internet] 2017; [Citado 19 setiembre 2019] Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/08/1009167/reporte-de-resultados-tecnicas-reproductivas.pdf>
34. Fondo Nacional de Recursos. Técnicas de Reproducción Humana Asistida de Alta Complejidad. Uruguay: Fondo Nacional de Recursos, Unidad de Evaluación de FNR; [Internet] 2021. [Citado 25 octubre 2022] Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/08/1009167/reporte-de-resultados-tecnicas-reproductivas.pdf>
35. Cámaras GM, Dyer S, Zegers-Hochschild F, De Mouzon J, Ishihara O, Banker M, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: assisted reproductive technology, 2014. Hum Reprod. [Internet] 2021; 36(11):2921-2934. [Citado 12 noviembre 2022]. Disponible en: <https://academic.oup.com/humrep/article/36/11/2921/6380651?login=false>
36. Sun L, Jae L, Parque S, Kwang Y, Lim C. Comparison of clinical outcomes between in vitro fertilization (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in IVF-ICSI split insemination cycles. Clin Exp Reprod Med. [Internet] 2017; (2): 96-104. [Citado 15 setiembre 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5545226/pdf/cerm-44-96.pdf>
37. Zegers F, Crosby J, Musri C, Do Carmo Borges M, Martinez A, Silva A, et al. Assisted reproductive technology in Latin America: the Latin American Registry, 2017. *JBRA assisted reproduction* Reprod. [Internet] 2020; 24(3); 362-378. [Citado el 7 de enero de 2022] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7365541/pdf/jbra-24-03-0362.pdf>

38. Iwamoto A, Van Hoorhis B, Summers K, Sparks A, Mancuso A. Intracytoplasmic sperm injection vs. conventional in vitro fertilization in patients with non-male factor infertility. *Fertil. Steril.* [Internet 2022]; 118 (3). 465-472. [Citado 04 noviembre 2022].  
Disponible en: <https://www.fertstert.org/action/showPdf?pii=S0015-0282%2822%2900387-9>
39. Li Z, Wang AY, Bowman M, Hammarberg K, Farquhar C, Johnson L, et al. ICSI does not increase the cumulative live birth rate in non-male factor infertility. *Hum Reprod.* [Internet] 2018; 33(7): 1322-1330. [Citado 07 noviembre 2022].  
Disponible en: <https://academic.oup.com/humrep/article/33/7/1322/5036092>
40. Magnusson Å, Källen K, Thurin-Kjellberg A, Bergh C. The number of oocytes retrieved during IVF: a balance between efficacy and safety. *Hum Reprod.* [Internet] 2018; 33(1):58-64. [Citado 03 noviembre 2022].  
Disponible en: <https://academic.oup.com/humrep/article/33/1/58/4614538>
41. Neri P, Rojas E, Vielma A, Serviere C, Gaona R. Resultados de un programa de reproducción asistida con transferencia de embriones en día 4. *Ginecol Obstet Mex.* [Internet] 2018; 86(9): 597-605. [Citado 19 setiembre 2019]  
Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobs/mex/gom-2018/gom189f.pdf>
42. İnal HA, Öztürk İnal Z. Early-cleavage versus blastocyst stage embryo transfer: a prospective comparative study. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* [Internet] 2021; 22(4): 279-285. [Citado 06 noviembre 2022].  
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8667005/pdf/JTGGA-22-279.pdf>
43. Glujovsky D, Quinteiro Retamar AM, Alvarez Sedo CR, Ciapponi A, Cornelisse S, Blake D. Cleavage-stage versus blastocyst-stage embryo transfer in assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* [Internet] 2022; 19;5(5) [Citado 12 noviembre 2022].  
Disponible en: doi: 10.1002/14651858.CD002118.pub6.

44. Zaat T, Zager M, Mol F, Goddijn M, Van Wely M, Mastenbroek S. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev.* [Internet] 2021; 2(2). [Citado 14 noviembre 2022].  
Disponible en: doi: 10.1002/14651858.CD011184.pub3.
45. Liu H, Zhao H, Wu K, al. e. Comparación entre las Técnicas de Fertilización en las Mujeres de Edad Avanzada. *Archives of Gynecology and Obstetrics.* [Internet] 2018; 297(5): 1301-1306. [Citado el 15 de setiembre de 2019].  
Disponible en: <https://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/158250/bb>
46. Matorras R, Crisol L, Garitano I, Ferrando M. Epidemiología de la esterilidad. En: Remohí J, editor/Bellver J, Ferrando M, Requena A, Pellicer A. Coordinadores. *Manual práctico de esterilidad y reproducción humana. 5ª.* España: Editorial Médica Panamericana; 2018. p. 5-17.
47. Aghajanova L, Hoffman J, Mok-Lin E, Herndon C. Obstetrics and Gynecology Residency and Fertility Needs. *Reproductive Scient.* [Internet] 2017; 24(3): 428-434. [Citado 20 setiembre 2019]  
Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1177/1933719116657193>
48. Santana F. La infertilidad, una agenda prioritaria de investigación. *Revista Cubana de Endocrinología.* [Internet] 2015; 26(2): [Citado 20 setiembre 2019]  
Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-29532015000200001](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532015000200001)
49. Viera Molina M, Guerra Martín MD. Análisis de la eficacia de las técnicas de reproducción asistida: una revisión sistemática. *An. Sist. Sanit. Navar.* [Internet] 2018; 41(1): 107-116 [Citado 28 setiembre 2019]  
Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v41n1/1137-6627-asisna-41-01-107.pdf>
50. Tarín JJ, García-Pérez MA, Hamatani T, Cano A. Infertility etiologies are genetically and clinically linked with other diseases in single meta-diseases. *Reprod Biol Endocrinol.* [Internet] 2015; 15:13-31. [Citado 20 setiembre 2019].

Disponible en:  
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4404574/pdf/12958\\_2015\\_Article\\_29.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4404574/pdf/12958_2015_Article_29.pdf)

51. American society for reproductive medicine. Infertilidad: un Resumen. [Internet].; 2012 [Citado el 20 de setiembre de 2019].

Disponible en: [https://www.reproductivefacts.org/globalassets/rf/news-and-publications/bookletsfact-sheets/spanish-fact-sheets-and-info-booklets/infertilidad\\_un\\_resumen-spanish.pdf](https://www.reproductivefacts.org/globalassets/rf/news-and-publications/bookletsfact-sheets/spanish-fact-sheets-and-info-booklets/infertilidad_un_resumen-spanish.pdf)

52. Garnique M, Quispe J, Barrientes R, Mancicidor I, Torres A, Cipriano A, et al. Tratamiento de reproducción asistida de alta complejidad en el servicio de medicina reproductiva del Instituto Nacional Materno Perinatal Experiencia Agosto - Noviembre 2014. Rev Perú Investig Matern Perinat. [Internet] 2017; 6(1): 22-29. [Citado el 20 de setiembre de 2019]. Disponible en: <https://investigacionmaternoperinatal.inmp.gob.pe/index.php/rpinmp/article/view/73>

53. Buitrago-García D, Fuentes JC, Pinzón C, Mendoza JC, Sarria C, Fandiño C, et al. Tratamiento de la Infertilidad: un protocolo de manejo basado en la evidencia. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS y Ministerio de Salud y Protección Social. [Internet] 2018. [Citado 20 octubre 2021].

Disponible en:  
[https://www.iets.org.co/Archivos/68/Protocolo\\_version\\_06282018.pdf](https://www.iets.org.co/Archivos/68/Protocolo_version_06282018.pdf)

54. Marconi G. Factor Tubárico y Peritoneal, Diagnóstico y Tratamiento. Rev Per Ginecol Obstet. [Internet] 2006; (2): 100-108. [Citado el 25 de setiembre de 2019].

Disponible en:  
[https://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/ginecologia/vol52\\_n2/pdf/A06V52N2.pdf](https://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/ginecologia/vol52_n2/pdf/A06V52N2.pdf)

55. Ascenzo A. La Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología y la reproducción humana en el Perú. Rev Per Ginecol Obstet. [Internet] 2017; (3): 385-391. [Citado 25 setiembre 2019].  
Disponibile en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgo/v63n3/a10v63n3.pdf>
56. Duarte C, Florián D. Resultados en mujeres mayores de 40 años. Rev Per Ginecol Obstet. [Internet] 2012; (88): 31-34. [Citado 25 setiembre 2019]  
Disponibile en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2304-51322012000100006](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322012000100006)
57. Castellón G, Rabadan S, Cerrillo M, Peñarrubia J, Royo P, Noguera C. Valoración de la función y de la reserva ovárica. En: Remohí J, Bellver J, Ferrando M, Requena A, Pellicer A. Manual práctico de esterilidad y reproducción humana. Aspectos clínicos. 5ª edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana S.A.;2018. p. 241-260.
58. Valencia Madera I, Valencia Llerena P, Ordóñez Guzmán S. Factor Uterino de Infertilidad. Rev Per Ginecol Obstet. [Internet] 2006; (2): 89-99 [Citado 25 setiembre 2019].  
Disponibile en: [https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/ginecologia/vol52\\_n2/pdf/A05V52N2.pdf](https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/ginecologia/vol52_n2/pdf/A05V52N2.pdf)
59. Paolessi S, Gil E, Serna J, Hidalgo J, Remohí J. Factor uterino (VII). Crecimiento endometrial defectuoso. En: Remohí J, Bellver J, Ferrando M, Requena A, Pellicer A. Infertilidad y reproducción asistida. Algoritmos para la toma de decisiones. Madrid: Médica Panamericana; 2017: 51-55.
60. González R, Molina N, Campos I, Ruzafa C. Inducción de ovulación y coito programado. En: José Remohí G, director. Manual práctico de esterilidad y reproducción humana. Aspectos clínicos. 5ª edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana S.A.;2018. p. 517-525.

61. Sánchez I, Amorós D, Lucco F, González S, Ballesteros A, Pellicer. Inseminación artificial homóloga o conyugal. En: José Remohí G, director. Manual práctico de esterilidad y reproducción humana. Aspectos clínicos. 5ª edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana S.A.;2018. p. 527-541.
62. López Rioja M, Campos Cañas J, Recio López Y, Quiroz Garza G, Sánchez González C, Hinojosa Rodríguez K, et al. Número óptimo de ovocitos: modelo de predicción para fertilización in vitro. Ginecol Obstet Mexicana. [Internet] 2017; (11): 735-747. [Citado 28 setiembre 2019].  
Disponibile en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0300-90412017001100735](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0300-90412017001100735)
63. Sociedad Española de Fertilidad. Saber más sobre Fertilidad y Reproducción Asistida. Madrid: SEF, Sociedad Española de Fertilidad. [Internet] 2011; 1-82. [Citado 25 setiembre 2019].  
Disponibile en: [https://www.sefertilidad.net/docs/pacientes/spr\\_sef\\_fertilidad.pdf](https://www.sefertilidad.net/docs/pacientes/spr_sef_fertilidad.pdf)
64. Hospital Universitario Virgen De Las Nieves. España: Protocolos Asistenciales: Aborto. [Internet] 2021. [Citado 19 octubre 2022].  
Disponibile en: [file:///D:/Downloads/Aborto\\_2022.pdf](file:///D:/Downloads/Aborto_2022.pdf)
65. Moscoso L, Montero W. Casos de aborto provocado, causalidad y métodos utilizados en pacientes del servicio de ginecología y obstetricia del Hospital Municipal Universitario Japonés, de marzo a agosto de 2008. Ucebol. [Internet] 2009; 1(1): 5-11. [Citado 29 setiembre 2019]  
Disponibile en: [http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S8888-88882009000100002&lng=es&nrm=iso](http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S8888-88882009000100002&lng=es&nrm=iso)
66. ASEBIR. Cuadernos de embriología clínica. Criterios ASEBIR de valoración morfológica de oocitos, embriones temprano y blastocistos humanos. 3rd ed. Madrid; [Internet] 2015. [Citado 29 setiembre 2019]

Disponible en: <https://asebir.com/cuadernos-asebir/criterios-asebir-de-valoracion-morfologica-de-oocitos-embriones-tempranos-y-blastocistos-humanos/>

67. Kovalevsky G, Carney S, Morrison L, Boylan C, Neithardt A, Feinberg R. Should embryos developing to blastocysts on day 7 be cryopreserved and transferred: an analysis of pregnancy and implantation rates. Fertil Steril. [Internet] 2013; 100(4): 1008-1012. [Citado 29 setiembre 2019].

Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0015028213007206>

68. Moragas M, Torello M, Prados F, Hurtao V, de los Santos M, Busquets A, et al. Revisión morfológica y categorización embrionaria en D+4. Rev Asoc Est Biol Rep. [Internet] 2014; 19(2): 26-29. [Citado 28 setiembre 2019].

Disponible en: <https://revista.asebir.com/revision-morfologica-y-categorizacion-embrionaria-en-d4/>

69. Amézquita L, Barros J, Martínez N, Pérez R, Rowe V. Tasa acumulada de embarazo clínico y en curso en ciclos de inseminación intrauterina y análisis de los ciclos según la edad, conteo de folículos maduros y estimulación con antagonista de GnRH. Ginecol Obstet Mex. [Internet] 2018; 86(4): 247-256. [Citado 29 setiembre 2019].

Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2018/gom184d.pdf>

70. Muñoz e, Ferreiro E, Kassa D, Fernández I, Remohí J. Síndrome de hiperestimulación ovárica. Diagnóstico, prevención y tratamiento. En: José Remohí G, director. Manual práctico de esterilidad y reproducción humana. Aspectos clínicos. 5ª edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana S.A.;2018. p. 869-888.

## ANEXOS

### 1. Instrumento de recolección

VARIABLE	CATEGORÍAS	CÓDIGOS PARA BASE DE DATOS
Infertilidad	Primaria	1
	Secundaria	2
Etiología de infertilidad femenina	Factor ovárico	1
	Factor tubárico	2
	Factor uterino	3
	Factor endocrino	4
	Otros (Enfermedad genética, estilo de vida).	5
Etiología de infertilidad masculina	Varicocele	1
	Enfermedades infecciosas	2
	Anomalías en el semen (OAT)	3
	Otros(Enfermedad genética, antecedente quirúrgico, fármacos, estilo de vida, factor ambiental).	4
Edad femenina	< 35 años	1
	35 – 39 años	2
	≥ 40 años	3
Edad masculina	< 45 años	1
	≥ 45 años	2
IMC	Normal: < 25 kg/m <sup>2</sup>	1
	Sobrepeso: > 25 kg/m <sup>2</sup>	2
	Obesidad: >30 kg/m <sup>2</sup>	3
	Obesidad II: > 35 kg/m <sup>2</sup>	4
	Obesidad mórbida: >40 kg/m <sup>2</sup>	5
Ovocitos recuperados	<4	1
	4-9	2
	10- 15	3
	>15	4
Grosor endometrial	≤ 6 mm	1
	7 – 10 mm	2
	> 10 mm	3
Técnica de reproducción asistida	FIV	1
	ICSI	2
	FIV+ICSI (Mixta)	3
Número embrión transferido	SET (un embrión)	1
	DET (dos embriones)	2
Tipo de transferencia embrionaria	Fresco	1
	Vitrificado (FET)	2
Estadio del embrión	Preembrión (D3)	1
	Blastocisto (D5/D6 o D7)	2
Embarazo bioquímico	> 10 UI/L (Positivo)	1
	< 10 UI/L (Negativo)	2
Embarazo clínico	Positivo	1
	Negativo	2
Aborto bioquímico	Sí	1
	No	2
Aborto clínico	Sí	1
	No	2
Nacimiento	Único	1
	Gemelar	2
	No	3

